

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

---

Институт природных ресурсов  
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология  
Кафедра физической и аналитической химии

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

Тема работы
<b>Синтез полимолочной кислоты в присутствии аланина в условиях микроволнового облучения</b>

УДК 661.746.2:544.56

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4Г	Гусар Анна Олеговна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ФАХ	Губа Г. Я.	к.х.н., доцент		

**КОНСУЛЬТАНТЫ:**

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры менеджмента	Криницына З. В.	к.т.н., доцент		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ЭБЖ	Шеховцова Н.С.	к.х.н., доцент		

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:**

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ФАХ	Пестряков А.Н.	д.х.н., профессор		

Томск – 2016 г.

### Планируемые результаты по программе

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<b><i>Профессиональные компетенции</i></b>	
P1	Применять <i>глубокие</i> естественно-научные, математические и инженерные <i>знания</i> для создания <i>новых</i> материалов
P2	Применять <i>глубокие знания</i> в области современных технологий химического производства для решения <i>междисциплинарных</i> инженерных задач
P3	Ставить и решать <i>инновационные</i> задачи <i>инженерного анализа</i> , связанные с созданием материалов и изделий, с использованием системного анализа и моделирования объектов и процессов химической технологии
P4	Разрабатывать химико-технологические процессы, <i>проектировать</i> и использовать <i>новое</i> оборудование для создания материалов, конкурентоспособных на <i>мировом</i> рынке
P5	Проводить теоретические и экспериментальные <i>исследования</i> в области создания <i>новых</i> материалов, современных химических технологий, нанотехнологий
P6	Внедрять, <i>эксплуатировать</i> современные высокотехнологичные линии автоматизированного производства, обеспечивать их <i>высокую эффективность</i> , соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды
<b><i>Универсальные компетенции</i></b>	
P7	Использовать <i>глубокие знания</i> по <i>проектному менеджменту</i> для ведения <i>инновационной</i> инженерной деятельности с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности
P8	<i>Активно</i> владеть <i>иностранным языком</i> на уровне, позволяющем работать в иноязычной среде, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности
P9	Эффективно работать индивидуально, в качестве <i>члена и руководителя группы</i> , состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность <i>следовать корпоративной культуре</i> организации
P10	Демонстрировать <i>глубокие знания</i> <i>социальных, этических и культурных аспектов</i> инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах <i>устойчивого развития</i>
P11	<i>Самостоятельно учиться</i> и непрерывно <i>повышать квалификацию</i> в течение всего периода профессиональной деятельности

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт природных ресурсов  
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология  
Профиль инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах  
Кафедра физической и аналитической химии

УТВЕРЖДАЮ:

Зав. кафедрой

\_\_\_\_\_  
(Подпись)      (Дата)      Пестряков А.Н.  
(Ф.И.О.)

**ЗАДАНИЕ**  
**на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

Магистерской диссертации
--------------------------

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ4Г	Гусар Анне Олеговне

Тема работы:

Моделирование работы промышленной установки каталитического крекинга Павлодарского нефтеперерабатывающего завода	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№ 3358/с от 06.05.2016

Срок сдачи студентом выполненной работы:

31 мая 2016 г.

**ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:**

<b>Исходные данные к работе</b> <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i>	Объект исследования – полимолочная кислота Вид сырья – молочная кислота производства PURAC 80, Нидерланды.
<b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b> <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i>	Аналитический обзор литературы Объекты и методы исследования Экспериментальные результаты и их обсуждение Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение Социальная ответственность Заключение по работе
<b>Перечень графического материала</b> <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	Презентация
<b>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</b> <i>(с указанием разделов)</i>	
<b>Раздел</b>	<b>Консультант</b>

Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	<b>Криницына Зоя Владимировна, к.х.н., доцент менеджмента</b>
Социальная ответственность	<b>Шеховцова Наталья Сергеевна, к.х.н., доцент кафедры ЭБЖ</b>
Раздел на иностранном языке	<b>Рыманова Ирина Евгеньевна, старший преподаватель кафедры ИЯПР,</b>
<b>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</b>	
<b>На русском:</b> 1.2. Молочная кислота и ее свойства, 1.2.1 Общие сведения о полимолочной кислоте, 1.2.2 Свойства полимолочной кислоты, 1.2.3 Биомедицинское применение полимолочной кислоты, 1.3.1 Полимеризация лактида с раскрытием кольца, 1.3.1.1 Анионная полимеризация, 1.3.1.2 Катионная полимеризация, 1.3.1.3 Механизм координационной вставки, 1.3.2.2 Прямая поликонденсационная молочной кислоты, 1.3.2.3 Конденсация молочной кислоты с азеотропной отгонкой воды, 1.4 Катализаторы для полимеризации полимолочной кислоты, 1.6 Микроволновой синтез полимолочной кислоты <b>На английском языке:</b> 1.2. Lactic acid, 1.2.1 Poly-lactic acid, 1.2.2 Poly-lactic acid properties, 1.2.3 PLA biomedical applications, 1.3.1 Ring opening polymerization (ROP), 1.3.1.1 Anionic polymerizations, 1.3.1.2 Cationic polymerizations, 1.3.1.3 Coordination–insertion mechanisms, 1.3.2.2 Direct polycondensation polymerization, 1.3.2.3 Azeotropic condensation polymerization, 1.4 Catalysts for the polymerization of lactide, 1.6 Microwave synthesis Poly (lactic acid)	

<b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b>	1.09.2015 г.
---	--------------

**Задание выдал руководитель:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ФАХ	Губа Г.Я.	к.х.н., доцент		1.09.2015

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4Б	Гусар А.О.		1.09.2015

# ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ4Г	Гусар Анне Олеговне

Институт	ИПР	Кафедра	ФАХ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	Химическая технология/Инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах

## Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Бюджет научного исследования составляет 318243,09 руб.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды – 30%

## Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	1.1 Потенциальные потребители результатов исследования 1.2. Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения 1.3 FAST – анализ 1.4. SWOT – анализ 1.5. Оценка готовности проекта к коммерциализации результатов научно технического исследования
2. Разработка устава научно-технического проекта	2.1. Устав проекта 2.2. Организационная структура проекта
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	- План проекта (календарный план НТИ) - Бюджет проекта исследования (планируемые затраты на выполнения НТИ) - Организационная структура проекта (выбор организационной структуры научного проекта)
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	4.1 Оценка сравнительной эффективности исследования

## Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Матрица смежности
3. Матрица SWOT
4. Оценка степени готовности проекта к коммерциализации
5. Организационная структура проекта
6. Календарный план-график проведения НИОКР
7. Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры менеджмента	Криницына З. В.	К.Т.Н		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4Г	Гусар Анна Олеговна		

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ4Г	Гусар Анне Олеговне

Институт	Институт природных ресурсов	Кафедра	
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	Химическая технология/Инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах

### Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Характеристика объекта исследования и области его применения	<i>Изучить синтез полимолочной кислоты в присутствии аланина в условиях микроволнового облучения. Микроволновой синтез полимолочной кислоты проводился на кафедре ФАХ НИ ТПУ</i>
---	--

### Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<b>1.Производственная безопасность</b>	<p>1.1. Анализ выявленных вредных факторов при разработке и эксплуатации процесса каталитического крекинга в следующей последовательности:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– физико-химическая природа вредности, её связь с разрабатываемой темой;</li> <li>– действие фактора на организм человека;</li> <li>– приведение допустимых норм с необходимой размерностью (со ссылкой на соответствующий нормативно-технический документ);</li> <li>– предлагаемые средства защиты;</li> <li>– (сначала коллективной защиты, затем – индивидуальные защитные средства).</li> </ul> <p>1.2. Анализ выявленных опасных факторов при разработке и эксплуатации процесса каталитического крекинга в следующей последовательности:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– механические опасности (источники, средства защиты);</li> <li>– термические опасности (источники, средства защиты);</li> <li>– электробезопасность (в т.ч. статическое электричество, молниезащита – источники, средства защиты);</li> <li>– пожаровзрывобезопасность (причины, профилактические мероприятия)</li> </ul>
<b>2.Экологическая безопасность:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– защита селитебной зоны</li> <li>– анализ воздействия объекта на атмосферу (выбросы);</li> <li>– анализ воздействия объекта на гидросферу (сбросы);</li> <li>– анализ воздействия объекта на литосферу (отходы);</li> <li>– разработать решения по обеспечению экологической безопасности со ссылками на НТД по охране окружающей среды.</li> </ul>

<b>3.Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– перечень возможных ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения;</li> <li>– выбор наиболее типичной ЧС;</li> <li>– разработка превентивных мер по предупреждению ЧС;</li> <li>– разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации её последствий.</li> </ul>
<b>4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</li> <li>– организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</li> </ul>

<b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b>	
---	--

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ЭБЖ	Шеховцова Н.С	к.х.н., доцент		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4Г	Гусар Анна Олеговна		



## Реферат

Выпускная квалификационная работа изложена на 179 с., содержит 61 рисунок, 38 таблиц, 160 источников литературы, приложение А, Б.

Ключевые слова: микроволновое облучение, биоразлагаемые полимеры, олигомеры молочной кислоты, полимолочная кислота, аланин, катализатор, ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия, удельное оптическое вращение, гидролитическая устойчивость.

Объект исследования: полимолочная кислота

Предмет исследования: Изучение кинетики процесса поликонденсации (полимеризации) молочной кислоты в условиях микроволнового облучения (МВО).

**Цель работы** – Синтез олигомеров молочной кислоты (ОМК) в присутствии аланина в условиях микроволнового облучения (МВО) для медицинского назначения.

В процессе работы проводились исследования по поиску оптимальных режимов проведения дегидратации молочной кислоты в МВО. Изучена кинетика синтеза ОМК без катализатора и в присутствии аланина, других аминокислот в условиях МВО. Изучены физико-химические свойства синтезированных олигомеров ОМК.

Результаты исследования могут быть использованы для дальнейшей разработки технологии получения полимолочной кислоты для медицинского использования.

Выпускная квалификационная работа выполнена на кафедре ФАХ НИ ТПУ.

Руководитель: к.х.н., доцент Г.Я. Губа.

Выполнил: магистрант группы 2ДМ4Г А.О.Гусар.

## **Условные обозначения и сокращения**

ОМК – олигомер молочной кислоты

МК – молочная кислота

ПМК – полимолочная кислота

МВО – микроволновое облучение

НПВО – нарушенное полное внутреннее отражение

ТЭ – термический эффект

ДЛС – доставка лекарственных средств

НПВО – нарушенное полное внутреннее отражение

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

## Содержание

	<b>Введение</b>	<b>15</b>
<b>Глава 1</b>	<b>Литературный обзор</b>	<b>19</b>
1.1	Общие сведения о биоразлагаемых полимерах	19
1.2	Молочная кислота и её свойства	19
1.2.1	Общие сведения о полимолочной кислоте	22
1.2.2	Свойства полимолочной кислоты	24
1.2.3	Биомедицинское применение полимолочной кислоты	27
1.3	Методы получения полимолочной кислоты	29
1.3.1	Полимеризация лактида с раскрытием кольца	32
1.3.1.1	Анионная полимеризация	34
1.3.1.2	Катионная полимеризация	34
1.3.1.3	Механизм координационной вставки	36
1.3.2	Поликонденсация молочной кислоты	37
1.3.2.1	Конденсация молочной кислоты и вспомогательные вещества	38
1.3.2.2	Прямая поликонденсация молочной кислоты	41
1.3.2.3	Конденсация молочной кислоты с азеотропной отгонкой воды	42
1.4	Катализаторы для полимеризации полимолочной кислоты	42
1.5	Теоретические основы микроволнового излучения	45
1.5.1	Термический эффект (ТЭ)	48
1.6	Микроволновой синтез полимолочной кислоты	50
<b>Глава 2</b>	<b>Экспериментальная часть</b>	<b>53</b>
2.1	Характеристика объектов исследования	53
2.2	Методики эксперимента	57
2.2.1	Потенциометрическое титрование	57
2.2.2	Микроволновой метод синтеза олигомеров молочной кислоты	61
2.2.3	Метод $^1\text{H}$ ЯМР-спектроскопии	62
2.2.4	Метод ИК-спектроскопии	64
2.2.5	Вискозиметрический метод определения молекулярной массы	66

2.2.6	Определение оптического угла вращения полимеров.....	69
2.2.7	Методика определения температуры плавления.....	71
2.2.8	Определение гидролитической устойчивости полимолочной кислоты.....	72
<b>Глава 3</b>	<b>Результаты и их обсуждение.....</b>	<b>73</b>
3.1	Дегидратация МК в условиях МВО.....	73
3.1.1	ИК и <sup>1</sup> H ЯМР спектральные исследования процесса дегидратации ОМК в условиях МВО.....	74
3.1.2	Кинетика дегидратации МК в условиях МВО.....	83
3.2	Синтез ПМК в присутствии аминокислот в условиях МВО.....	85
3.2.1	Влияние природы катализатора/сокатализатора на синтез ПМК в присутствии аминокислот в условиях МВО.....	85
3.2.2	Исследование влияния концентрации катализатора на молекулярный вес ПМК.....	87
3.2.3	Кинетика полимеризации ОМК в присутствии α-аланина.....	88
3.2.4	Кинетика полимеризации ОМК в присутствии β-фенил-α-аланина и аминокусусной кислоты.....	93
3.3	Гидролитическая устойчивость ПМК в водной среде.....	96
<b>Глава 4</b>	<b>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....</b>	<b>99</b>
4.1	Потенциальные потребители результатов исследования.....	99
4.2	Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	100
4.3	FAST-анализ.....	102
4.4	SWOT-анализ.....	104
4.5	Оценка готовности проекта к коммерциализации.....	105
4.6	Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования.....	106
4.7	Инициация проекта.....	106
4.8	Рабочая группа проекта.....	107
4.9	Планирование управления научно-техническим проектом.....	109
4.9.1	Организационная структура проекта.....	109
4.9.2	Контрольные события проекта.....	110
4.9.3	План проекта.....	110
4.10	Бюджет научного исследования.....	112

4.10.1	Сырьё и материалы.....	113
4.10.2	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ.....	114
4.11	Оценка ресурсоэффективности.....	116
4.11.1	Оценка сравнительной эффективности исследования.....	117
<b>Глава 5</b>	<b>Социальная ответственность.....</b>	<b>119</b>
	Профессиональная социальная ответственность.....	119
	Производственная безопасность.....	120
5.1	Анализ выявленных вредных факторов проектируемой производственной среды.....	120
5.1.1	Оптимальные и допустимые величины показателей микроклимата в производственных помещениях.....	122
5.1.2	Опасные и вредные производственные факторы.....	123
5.1.3	Характеристики и допустимые уровни шума на рабочих местах	124
5.1.4	Световые измерения или исследования основных показателей естественного и искусственного освещения.....	125
5.2	Анализ выявленных опасных факторов проектируемой производственной среды.....	126
5.2.1	Исследование основных показателей электробезопасности.....	126
5.2.2	Исследование основных требований к взрывоопасности.....	127
5.2.3	Обеспечение безопасности при воздействии электромагнитных полей радиочастот.....	128
5.3	Экологическая безопасность.....	130
5.4	Защита в чрезвычайных ситуациях.....	131
5.4.1	Оценка пожарной безопасности помещений.....	132
5.4.2	Мероприятия по устранению пожара.....	133
5.5	Организационные вопросы обеспечения безопасности.....	133
	<b>Выводы</b>	135
	<b>Список публикаций студента</b>	137
	<b>Список используемых источников</b>	139
	<b>Приложение А</b>	154
	<b>Приложение Б</b>	173

## **Введение**

На сегодняшний день трудно представить сферу жизнедеятельности человека, где не используются полимерные материалы. Проблемы загрязнения окружающей среды, а также сохранения и рациональное использование невозобновляющих ресурсов заставляет нас все чаще использовать биоразлагаемые полимеры [1,2].

Применения биоразлагаемых полимеров, самопроизвольно разрушающихся в результате естественных процессов, сегодня наиболее актуально в двух отраслях: в производстве упаковки, а также в медицине (шовный материал, в качестве имплантов, носителей лекарственных препаратов в системах с их контролируемым высвобождением и т.д.).

Одним из наиболее перспективным биоразлагаемым материалов является полилактид (полимолочная кислота), получаемый на основе молочной кислоты [3-4].

Использование его в медицине связано с тем, что в живых организмах он полностью разлагается на нетоксичные, участвующие в метаболизме продукты. Ценность биорассасывающихся полимеров заключается в том, что они не вызывают аллергических, воспалительных и других вредных реакций в организме. На основе биоразлагаемых полимеров изготавливают хирургические нити, пленки различного функционального значения, пластины, зажимы, винты, штифты. Полимеры данного типа используют и в фармакологии для создания оболочки для лекарств. С каждым годом ассортимент таких изделий все более расширяется [5-6].

Для получения ПМК с нужным молекулярным весом, а также ускорения реакции получения обязательным условием является использование катализатора. В промышленности чаще всего используют октаноат олова [7]. В данное время известно около 150 катализаторов для получения ПМК. В основном все катализаторы на основе атомов металлов.

Однако для применения в медицине и фармакологии присутствие примесей металлов не всегда желательно, а иногда недопустимо [8].

Тип катализатора/инициатора влияет как на экономические составляющие производства полимеров, так и на его тип и строение, стереонаправленность, оптическую чистоту, молекулярный вес и многие другие [9].

В России производство биоразлагаемых полимеров пока находится на начальной стадии. Хотя необходимость в биоразлагаемых полимерных материалах широкого спектра назначения с каждым годом растет. Поэтому изучение процесса и механизма поликонденсации/полимеризации, выбор и синтез новых катализаторов/сокатализаторов, а также изучения свойств ПМК, являются актуальной задачей [10-11].

Необходимо подчеркнуть, тот факт, что процесс синтеза ПМК в обычных термических условиях является очень длительным и трудоемким процессом и требует поддержания повышенных температур [12].

На данный момент в различных областях науки и промышленности ведутся активные исследования, направленные на создание ресурсо- и энергосберегающих экологически безопасных технологий. В этой связи приобретает большое значение микроволновое облучение (МВО), которое позволяет: сократить время проведения реакции в 10-1000 раз, увеличить выход и молекулярную массу продукта, уменьшить полидисперсность полимеров; ускорить процесс поиска вещества с необходимыми фармакологическими свойствами [13-14].

Формирование и внедрение методов органического синтеза в условиях микроволнового облучения могут стать незаменимой технологией в развитии фармацевтического производства России.

**Цель работы:** Синтез олигомеров молочной кислоты (ОМК) в присутствии аланина в условиях микроволнового облучения (МВО) для медицинского применения.

### **Задачи:**

- 1) Исследовать кинетику дегидратацию молочной кислоты (МК) в условиях МВО при различных мощностях
- 2) Изучить влияние природы аминокислот/сокатализаторов на полимеризацию ОМК в условиях МВО;
- 3) Определить оптимальное количество катализатора для полимеризации ОМК в присутствии  $\alpha$ -аланина;
- 4) Исследовать кинетику полимеризации ОМК в присутствии аминокислот в условиях МВО;
- 5) Установить влияние мощности облучения МВО на процесс полимеризации ОМК в присутствии аминокислот;
- 6) Изучить физико-химические свойства синтезированных образцов.

### **Научная новизна**

Впервые изучен процесс дегидратации/поликонденсации в условиях МВО. Установлено, что процесс поликонденсации, а так же полимеризации МК при одинаковой температуре (215°C) определяется мощностью МВО, т. е присутствует, так называемый «микроволновой эффект».

Процесс удаления воды и последующая реакция поликонденсации молочной кислоты в условиях микроволнового облучения протекает в 15 раз быстрее, чем при обычном термическом нагревании.

Показано, что D,L- $\alpha$ -аланин в 2 раза более активен, чем D,L- $\beta$ -аланин при использовании в качестве катализаторов полимеризации олигомеров МК. Каталитическая активность изменяется в ряду: D,L- $\beta$ -аланин < D,L- $\alpha$ -аланин < аминоксусная кислота < D,L- $\beta$ -фенил- $\alpha$ -аланин.

Более эффективным сокатализатором является трет-бутиловый спирт по сравнению с бензиловым.

Установлено, что оптимальное количество катализатора составляет 0,3 масс.%.

Впервые изучена кинетика полимеризации ОМК в присутствии аминокислот в условиях МВО.



### **Практическая значимость.**

Разработка и внедрение методов синтеза ОМК в условиях микроволнового облучения могут стать незаменимой технологией в развитии отечественного фармацевтического производства, что связано с тем, что процесс экономически рентабелен, и представляет собой экологически чистую технологию производства лекарственных субстанций.

## **Глава 1. Теоретическая часть**

### **1.1 Общие сведения о биоразлагаемых полимерах**

Биополимеры отличаются своей возможностью разложения микроорганизмами путем химического или физического воздействия. Это свойство новых материалов позволяет решать проблему отходов. В отличие от большинства пластмасс, биоразлагаемые полимеры могут расщепляться в условиях окружающей среды с помощью микроорганизмов, таких как бактерии или грибки. Полимер, считается биоразлагаемым, если вся его масса разлагается в почве или воде за период в шесть месяцев. Во многих случаях продуктами распада являются углекислый газ и вода. Любые другие продукты разложения или остатки должны исследоваться на наличие токсичных веществ и безопасность [15].

Биоразлагаемые полимеры делятся на четыре группы по принципу их синтезу:

1. Полимеры, выделенные из биомассы, и природные полимеры: крахмал, целлюлоза, белки;
2. Полимеры, производимые микроорганизмами в ходе своей жизнедеятельности;
3. Полимеры, искусственно синтезированные из природных мономеров (полилактиды);
4. Традиционные синтетические пластики с введенными в них биоразрушаемыми добавками.

### **1.2. Молочная кислота и ее свойства**

Молочная кислота (2-гидроксипропионовая кислота) представляет собой простую хиральную молекулу, которая существует в виде двух энантиомеров, L-и D-молочной кислоты (рис. 1), которые отличаются по их воздействию на поляризованный свет. Оптически неактивный рацемат D, L-

молочной кислоты представляет собой эквимольную (рацемическую) смесь D (–) и L (+) изомеров [16].

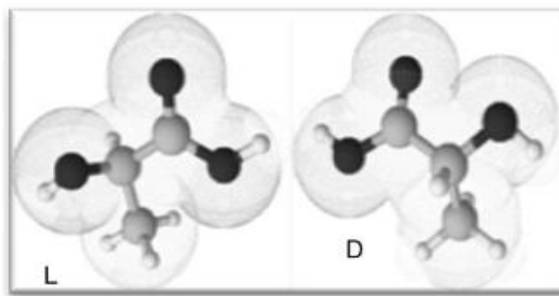


Рисунок 1 – D (–) и L (+) изомеры молочной кислоты [16]

Молочная кислота считается самым потенциальным мономером для химических превращений, поскольку она содержит карбоновую и гидроксильную группы [17]. Производство молочной кислоты имеет большой спрос во всем мире благодаря своему разностороннему применению в пищевой, фармацевтической, текстильной, кожевенной и химической промышленности [18], и в качестве мономера в производстве биоразлагаемых полимеров (ПМК) [19]. Молочная кислота может влиять на метаболические функции клеток в различных формах, так как она может служить в качестве энергетического субстрата, и с учетом ее нестабильности и небольшого размера, она может проникать через липидную мембрану. Кроме того, лактат способен проникнуть в клетку через монокарбоксилат челночной системы белка [20]. После того, как внутри клетки лактат превращается в глюкозу, которая служит в качестве источника энергии в цикле Co<sub>i</sub>. В дополнение к его роли в качестве субстрата энергии для клеток молочной кислоты, он обладает антиоксидантными свойствами, которые могут служить для защиты клеток от повреждений, вызванных свободными радикалами, которые естественным образом вырабатываются в течение всего клеточного жизненного цикла [21].

Молочная кислота может быть получена путем ферментативного или химического синтеза. Химический синтез в основном, основан на гидролизе

ацетонитрила с помощью сильной кислоты, где рацемической смесью двух форм – производится молочная кислота (D (–) и L (+)).

Биотехнологическое производство молочной кислоты вызывает огромный интерес, поскольку оно является привлекательным процессом с точки зрения его воздействия на окружающую среду в сочетании с его низкой себестоимостью производства при ферментации из сахарного тростника. В данном процессе снижается зависимость от сырья на основе ископаемых, уменьшается количество выбросов CO<sub>2</sub>. Использование биокатализаторов [22] позволяет производить оптически чистые изомеры L – или D-молочной кислоты в зависимости от выбранного штамма [19].

Примерно 90% от общего объема молочной кислоты, образующейся во всем мире, производится путем бактериальной ферментации, а оставшаяся часть производится синтетическим путем гидролиза ацетонитрила. Схема нефтехимического производства мономера была распространена вплоть до 1990 года, после чего был разработан более экономичный метод брожения [16, 19].

Процессы брожения для получения молочной кислоты могут быть классифицированы в соответствии с типом используемых бактерий. В гетероферментативном процессе эквимольные количества молочной кислоты, уксусной кислоты, этилового спирта и диоксида углерода образуются из гексозы, тогда как в гомоферментативном процессе молочную кислоту получают только из метаболизма гексозы [23-26]. На рис. 2 показаны катаболические пути для производства молочной кислоты с использованием молочнокислых бактерий.

С другой стороны, источник углерода для микробиологического производства молочной кислоты может быть или сахар в чистом виде, такие как глюкоза, сахароза, лактоза или сахара, содержащие материалы, такие как меласса, сыворотка, сахарного тростника жома, маниоки жома и крахмалистых материалов из картофеля, тапиоки, пшеницы и ячменя. Материалы, содержащие сахарозу такие, как мелассы, обычно использовали

как сырье для производства молочной кислоты, поскольку они представляют собой более дешевую альтернативу [22, 27]. Как сообщается, сахарные жома используются в качестве поддержки для производства молочной кислоты *Rhizopus oryzae* и *Lactobacillus* в твердотельной ферментации, дополнив сахара или гидролизаты крахмала в качестве источника углерода [28]. Бразилия является крупнейшим в мире производителем сахарного тростника с 648,921.280 млн тонн в год в 2008 году, которая произвела около 130 миллионов тонн жома на основе сухого веса [29]. Это может быть дополнительным стимулом, чтобы иметь конкурентоспособную отрасль молочной кислоты [30].

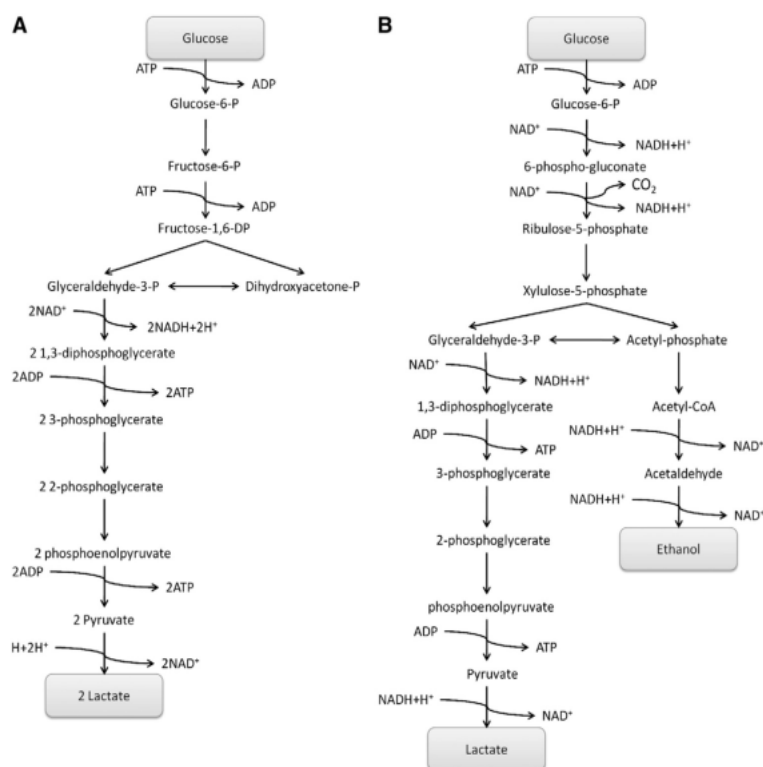


Схема 1 – Метаболические пути продуктов молочной кислоты [30]

### 1.2.1 Общие сведения о полимолочной кислоте

ПМК представляет собой универсальный биоразлагаемый полимер, который может быть изготовлен с заданными свойствами для переработки в широком спектре продуктов. Поскольку молочная кислота является хиральной молекулой, существующая в L и D-изомерах, термин

«полимолочная кислота» относится к семейству полимеров: чистая поли L-молочная кислота (L-ПМК), чистая поли D-молочная кислота (D-ПМК), и поли-D,L-молочная кислота (D,L-ПМК) [31]. D – изомер представляет собой биологический метаболит и составляет основную часть ПМК, полученную из возобновляемых источников, так как большинство молочной кислоты из биологических источников, существует в этой форме. В зависимости от состава оптически активных энантиомеров, ПМК может кристаллизоваться в трех формах ( $\alpha$ ,  $\beta$ , и  $\gamma$ ) [32].

ПМК была обнаружена в 1932 году Carothers (DuPont), который произвел продукт с низкой молекулярной массой путем нагревания молочной кислоты в вакууме. В 1954 DuPont произвел и запатентовал полимер с более высокой молекулярной массой. В 1968 году Santis и Kovacs сообщили о псевдо орторомбической кристаллической структуре L-ПМК, которая является левовращающей спиральной конформацией  $\alpha$ -формы [33]. Полимеры на основе молочной кислоты (МК) впервые стали коммерчески успешными в волокнистых материалах, и для рассасывающихся шовных материалов. После этого был разработан целый ряд различных протезов [23]. В настоящее время, смолы ПМК одобрены администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным веществами, и европейскими регулирующими органами в качестве применения пищевых добавок и в некоторых хирургических областях, в системах высвобождения наркотиков и лекарств [21].

Точно так же, L-ПМК приобрела большое внимание из-за ее превосходной биосовместимости и механических свойств. Тем не менее, ее длительное время деградации в сочетании с высокой степенью кристалличности ее фрагментов могут вызывать воспалительные реакции в организме. Для того, чтобы преодолеть эту проблему, L-ПМК может быть использована в качестве материала комбинации L -молочной и D, L -мономеров молочной кислоты, суть последнего быстро деградировать без образования кристаллических фрагментов в ходе этого процесса [34].

Химизм ПМК включает в себя обработку и полимеризацию мономера молочной кислоты. ПМК представляет собой хиральный полимер, содержащий асимметрические атомы углерода, со спиральной конформацией. Он имеет стереоцентры в виде повторяющегося звена, которые могут демонстрировать две структуры максимального порядка, то есть, изотактический и синдиотактический [35].

Изотактические полимеры содержат последовательные стереоцентры той же относительной конфигурации, в то время как синдиотактические полимеры содержат последовательные стереоцентры противоположной относительной конфигурации. Изотактический и оптически активные L-ПМК и D-ПМК имеют кристаллическую структуру, в то время как относительно атактический и оптически неактивный D,L-ПМК является аморфным. Мономерные диады в цепи ПМК могут содержать идентичные стереоизомеры (L: L или D: D) или энантиомерные стереоцентры (L / D) [36].

### **1.2.2 Свойства полимолочной кислоты**

Свойства полимолочных кислот были предметом обширных исследований [37]. Стереохимия и термическая предыстория имеют непосредственное влияние на кристалличность ПМК, а, следовательно, на ее свойства в целом. ПМК с содержанием L-ПМК выше, чем 90%, проявляет кристалличность.

Температура плавления ( $T_m$ ) и температуру стеклования ( $T_g$ ), ПМК уменьшается с уменьшением молекулярного веса L-ПМК [35]. Физические характеристики, такие как плотность, теплоемкость, а также механические и реологические свойства ПМК зависят от его температуры перехода [38].

Для получения аморфной ПМК, температура стеклования ( $T_g$ ) является одним из наиболее важных параметров, начиная с кардинальных изменений в полимерной цепи имеет место текучесть на уровне и выше  $T_g$ .

Для полукристаллической ПМК, как  $T_g$  и температура плавления ( $T_m$ ) являются важным физическим параметром для прогнозирования характера [23, 36, 39] изменения свойств ПМК. Энтальпия расплава оценивается для энантиомерочистой смеси ПЛМ из 100% кристалличности ( $\Delta H^{\circ}_m$ ) составляет 93 Дж / г; это значение наиболее часто упоминается в литературе, хотя более высокие значения (до 148 Дж / г) также упоминались [35].

Плотность аморфных и кристаллических L-ПМК сообщалась в 1,248 г мл<sup>-1</sup> и 1,290 г мл<sup>-1</sup>, соответственно. Плотность твердого полилактида была сообщена как 1,36 г см<sup>-3</sup> для l-лактида, 1,33 г см<sup>-3</sup> для мезо-лактида, 1,36 г см<sup>-3</sup> для кристаллического полилактида и 1,25 г см<sup>-3</sup> для аморфного полилактида [23].

В целом, продукты ПМК растворимы в диоксане, ацетонитриле, хлороформе, метиленхлориде-1, 1,2-трихлорэтаноле и дихлоруксусной кислоте. Этиловый эфир, бензол, толуол, ацетон и тетрагидрофуран только частично растворяют полилактиды в холодном состоянии, хотя они легко растворимы в этих растворителях, при нагревании до температур кипения.

Полимеры на основе молочной кислоты не растворимы в воде, спирте, как метанол, этанол и пропиленгликоль, и незамещенные углеводороды (например, гексан и гептан). Кристаллическая L-ПМК не растворима в ацетоне, этилацетате или тетрагидрофуране [40]. Некоторые из свойств полимочных кислот приведены на рисунке 2.

Lactic acid polymers	Glass transition temperature $T_g$ (°C)	Melting temperature $T_m$ (°C)	Density (g/cm <sup>3</sup> )	Good solubility in solvents
PLLA	55–80	173–178	1.290	Chloroform, furan, dioxane and dioxolane.
PDLLA	43–53	120–170	1.25	PLLA solvents and acetone,
PDLA	40–50	120–150	1.248	ethyl lactate, tetrahydrofuran, ethyl acetate, dimethylsulfoxide, N,N xylene and dimethylformamide.

Рисунок 2 – Свойства полимеров молочной кислоты [40]



Немногие стереокомплексы, такой как ПМК, могут быть получены путем смешивания энантиомеров с одинаковым химическим составом, но с различной пространственной структурой. С открытием в 1987 году стереокомплекса между поли (L-лактида) (L-ПМК) и поли (D-лактид) (D-ПМК), они интенсивно изучались с помощью структурных препаратов, функциональных свойств и применимости [41]. Свойства ПМК можно контролировать с помощью специальных катализаторов и синдиотактического компонента с различными энантиомерными единицами [16].

ПМК также может быть адаптирована с помощью рецептуры, которая включает совместную полимеризацию из лактида с другими мономерами типа – лактона, гидрофильных макроэлементов мономеров (полиэтиленгликоль (ПЭГ)), или других мономеров с функциональными группами (такими, как amino- и карбоксильных групп и т.д. ), и смешивание ПМК с другими материалами [42]. Комбинирование может радикально изменить результирующие свойства, которые существенно зависят от механических свойств компонентов, а также смесевой микроструктуры и границы раздела между фазами [43]. Broz et al., 2003 подготовили серию смесей биоразлагаемых полимеров поли (D, L-молочной кислоты) и поликапролактона путем изменения массовой доли по всей области составов. Полимеры, изготовленные из  $\epsilon$ -капролактона отличные продукты проникания наркотиков. Тем не менее, механические и физические свойства должны быть улучшены путем сополимеризации или смешивания [23, 44].

ПМК деградирует в первую очередь, путем гидролиза, после нескольких месяцев воздействия влаги. Деградация полилактида происходит в два этапа.

Во-первых, случайные неферментативные расщепления цепи эфирных групп приводят к снижению молекулярной массы.

На втором этапе, молекулярная масса снижается до тех пор, пока молочная кислота и низкомолекулярные олигомеры не метаболизируются микроорганизмами с образованием двуокиси углерода и воды. [23, 45].

Скорость разложения полимера в основном определяется сополимерной реакцией с водой и катализаторами. Любой фактор, который влияет на реакционную способность и доступность, такой как размер частиц и форма, температура, влажность, кристалличность, % изомера, остаточная концентрация молочной кислоты, молекулярная масса, диффузия воды и примесь металлов из катализатора, будет влиять на скорость деструкции полимера [23, 46-49]. Деградацией *in vivo* и *in vitro* условиях были оценены хирургические имплантаты на основе полилактида. В пробирке исследования показали, что pH раствора действительно играет роль в деградации *in vitro*, и может быть использован в качестве характеристики дегградации в естественных условиях ПМК.

### **1.2.3 Биомедицинское применение полимолочной кислоты**

В течение последних десятилетий, биоразлагаемые материалы изучались для медицинского применения, так как они имеют преимущества перед небiorазлагаемыми биоматериалами, предусматривают исключение необходимости удаления имплантатов и обеспечивают долгосрочную биосовместимость [50].

Наиболее распространенными синтетическими биоразлагаемыми полимерами для медицинского применения являются полигидроксиациды, в том числе поли (гликолевой кислоты) (ПГК), поли (молочная кислота) (ПМК) и полидиоксанон (ПДС). Полимолочная кислота представляет уникальные особенности: биоразлагаемость, биосовместимость, термопластичность и экологичность, которые предлагают потенциальные возможности применения в качестве товарных пластмасс, упаковке, сельскохозяйственной продукции, расходных материалов и медицинской

текстильной промышленности. Из-за ее благоприятных характеристик, ПМК используется в качестве экологического материала, хирургических имплантатов, материалов для доставки лекарственных средств системы, и в качестве пористых каркасов для роста нео- ткани [16, 39]. Применение полимолочной кислоты в этих приложениях не основывается исключительно на ее способности к биологическому разложению и не потому, что она изготавливается из возобновляемых ресурсов. ПМК используется, потому что она работает очень хорошо и обеспечивает превосходные свойства по низкой цене [48]. Различные устройства были получены из различных типов, включая ПМК разлагаемого шовного материала, высвобождения микрочастиц лекарственного средства, наночастицы, и пористые каркасы для губчатого нанесения. Применение различных вариантов ПМК таково, что один полимер может оказаться полезным во многих приложениях с помощью простых модификаций его физико-химической структуры. Во многих случаях полимер может быть смешан либо сополимеризирован с другими полимерными или неполимерными компонентами для достижения желаемых свойств [16, 42]. Свойства поверхности материалов играют решающую роль в определении их применения, особенно для биоматериалов в биосовместимости. Различные стратегии модификации поверхности, такие как физические, химические, плазмы и радиационно-индуцированные методы, которые были использованы для создания желаемых поверхностных свойств ПМК биоматериалов.

Важное применение в медицинской области имеют имплантаты на основе биоразлагаемого полимера, поскольку они временно остаются в организме и исчезают при деградации, и не нужна вторичная операция, чтобы удалить их после того, как будет отремонтирован участок дефекта. В качестве волокна L-ПМК не подходит для наложения швов, из-за ее скорости деградации, которая происходит очень медленно. С другой стороны, в приложениях, которые требуют длительного сохранения прочности, например, связки и сухожилия реконструкции, и стенты для сосудистой и

урологической хирургии, L-ПМК волокна являются предпочтительным материалом [51]. Трехмерные пористые каркасы ПЛА были созданы для культивирования различных типов клеток, с использованием в клеточной терапии гена, сердечнососудистых заболеваний; мышечных тканей, костей и хрящей, регенерации и других методов лечения сердечнососудистых, неврологических и ортопедических заболеваний [52-54]. Остеогенные стволовые клетки высевают на каркасах из этого материала и имплантированные в костных дефектах или подкожно могут резюмировать как процессы развития образования костной ткани: эндохондральное окостенение и интромаембранозное окостенение [55-56].

Из-за высокой прочности L-ПМК сетки, можно создавать 3D-структуры, такие как подносы (каппа) и клетки [57].

Захватывающее приложение, для которого ПМК предлагает огромный потенциал, является крепление устройства костей, так как металлические фиксации имеют ряд недостатков. В последнее время, биоразлагаемые материалы могут заменить металлические приспособления для фиксации сломанных костей в формах пластин, шпилек, винтов и проводов. Так как материалы для восстановления костной фиксации требуют высокой прочности, подобно тому, как и кости, ПМК имеет большое применение в этой области.

Одно из применений L-ПЛА в виде инъектируемой микросферы временных пломб в лицевой реконструктивной хирургии. Микросферы L-ПМК были также использованы в качестве эмболического материала в транскатетерной артериальной эмболизации, которая является эффективным методом для управления артериовенозного свища и порока развития, массивных кровоизлияний и опухолей. [58-59]. Микросферы и микрокапсулы, нашли широкое применение в системах доставки лекарственных средств (ДЛС) в течение продолжительного введения широкого спектра лекарственных средств, таких как противозачаточные средства, наркотические антагонисты, местные анестетики, и вакцин.

ДЛС с пептидами и белками, также собрала большое внимание, так как они определенно эффективны при сравнительно низких дозах [60]. Высвобождение лекарств из этих систем основано на нескольких механизмах, которые включают диффузию и деградацию полимера (гидролиз или ферментативное расщепление) [61].

### **1.3. Методы получения полимолочной кислоты**

Полимеры молочной кислоты получают двумя способами: поликонденсацией молочной кислоты и полимеризацией лактидов с раскрытием кольца [12, 61-64]. Способ поликонденсации является относительно простым и недорогим, но имеет ряд недостатков.

Только низкомолекулярные полимеры могут быть получены путем непосредственной конденсации соответствующих альфа-гидроксикислот. Молекулярную массу, молекулярно-массовое распределение и замыкающие группы трудно контролировать, и синтезы сополиэфиров с управляемыми последовательностями невозможны [62].

Синтез ПМК представляет собой многоэтапный процесс, который начинается с производства молочной кислоты и заканчивается ее полимеризацией [23, 33, 62, 64-67]. Промежуточным этапом часто является формирование лактида [62, 64,].

На рисунке 2 видно, что синтез ПМК может идти тремя основными маршрутами. Молочная кислота, полимеризованная конденсацией, приводит к получению низкой молекулярной массы, хрупкого полимера, который, по большей части, является непригодным для использования, если не использовать дополнительные связующие агенты, чтобы увеличить ее длину цепи [12, 63].

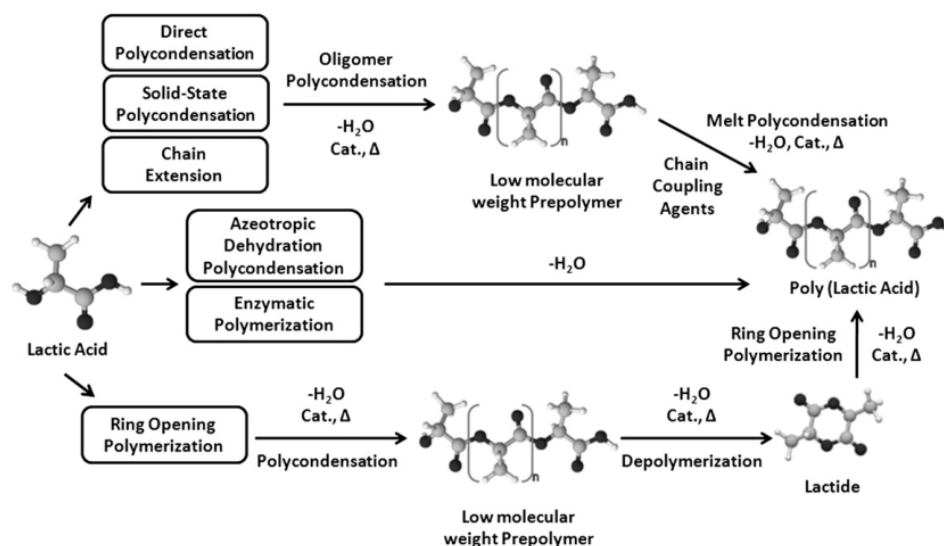


Рисунок 3 – Различные пути синтеза высокомолекулярных полилактидов[63]

Второй путь – азеотропная дегидратационная конденсация молочной кислоты. Она может дать высокомолекулярный ПМК без использования удлинителей цепи или специальных вспомогательных средств [68].

Третий и основной способ – полимеризация с раскрытием цикла, который дает возможность получения высокомолекулярного полилактида, был запатентован Cargill (США) в 1992 году [62]. Наконец, единичные молекулы молочной кислоты могут быть частью такого более сложного макромолекулярного строения, как в сополимерах.

Высокомолекулярные полилактиды получают полимеризацией с раскрытием кольца лактидов. Раскрытие кольца лактидов может быть вызвано четырьмя различными классами инициаторов и механизмов реакций [12, 61-63].

Синтез полимера поликонденсацией мономера молочной кислоты дает средний молекулярный вес ( $M_v$ ) ниже, чем  $1,6 \cdot 10^4$ , тогда как полимеризация с раскрытием цикла лактидов в массе при температуре  $130^\circ\text{C}$  в течение 72 ч с использованием октоата олова в качестве катализатора в диапазоне концентраций от 0,003 до 0.8 вес.% дает полилактиды со средним молекулярным весом ( $M_v$ ) в диапазоне от  $2 \cdot 10^4$  до  $6,8 \cdot 10^5$ . Преобразование

мономера и максимальный средний вес  $M$  были получены при концентрации катализатора около 0,05% мас. Преобразование мономера и  $M_w$ , увеличивались почти линейно со временем полимеризации до конверсии мономера на 80%, но и конверсия, и  $M_w$ , уменьшились после прохождения через максимум, когда реакцию полимеризации проводили в течение более длительного периода времени. На этот раз зависимость была выявлена при более высоких температурах полимеризации. Уменьшение  $M_w$ , при длительной полимеризации и более высоких температурах полимеризации было связано с тепловой деполимеризацией образовавшихся полилактидов, но никакого существенного оптического вращения L- полилактида отмечено не было [69].

Когда L-ПМК используется в ортопедических и стоматологических операциях, как фиксирующее или дополнительное устройство, высокомолекулярный полимер необходим для производства изделий с высокой механической прочностью. Напротив, такие высокие молекулярные массы не являются необходимыми для полилактидов, когда они используются в качестве носителей для систем доставки лекарств. В таких фармацевтических препаратах, сополимеры ПМК должны быть предпочтительно низкомолекулярными, потому что они деградируют в организме быстрее, чем L-ПМК с высоким молекулярным весом [3, 64, 70-71].

Таким образом, самые разнообразные ПМК в диапазоне от низких до высоких молекулярных масс, имеющие различные химические составы, являются коммерчески доступными на данный момент, но часто бывает, что мы нуждаемся в образцах ПМК с физическими или химическими свойствами, отличающимися от коммерчески доступных. В таких случаях мы должны синтезировать полимеры с помощью полимеризации лактидов или молочной кислоты.

### 1.3.1 Полимеризация лактида с раскрытием кольца

Реакция впервые была проведена Карозерсом в 1932 году [72]. Но полимер с высокой молекулярной массой, не был получен, пока не была разработана методика полимеризации. Полимер, полученный, с раскрытием димера МК является наиболее часто синтезируемым, с возможностью точного контроля и, таким образом, позволяет изменять свойства получаемых полимеров в более контролируемых образцах, которые расширяют области применения (рис. 4).

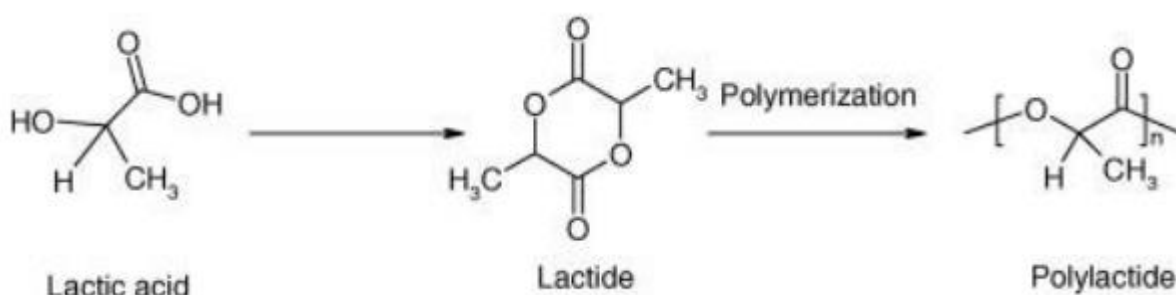


Рисунок 4 – Синтез полилактида с раскрытием кольца[72]

Этот метод обычно используется для синтеза полимера с высокой молекулярной массой и высокой степенью стереочистоты. С помощью этого метода, полилактид получают путем полимеризации соответствующих циклических систем, т.е. лактидных. Лактид получают из термического крекинга низкомолекулярного олигомера молочной кислоты при высокой температуре и низком давлении в присутствии катализатора. Лактид (3,6-диметил-1,4-диоксан-2,5-дион) является циклическим димером МК. Молочная кислота встречается в двух формах стереоизомеров, поэтому лактида формируется в трех формах стереоизомерии а именно в D -, L – и DL – лактид (рис. 5).



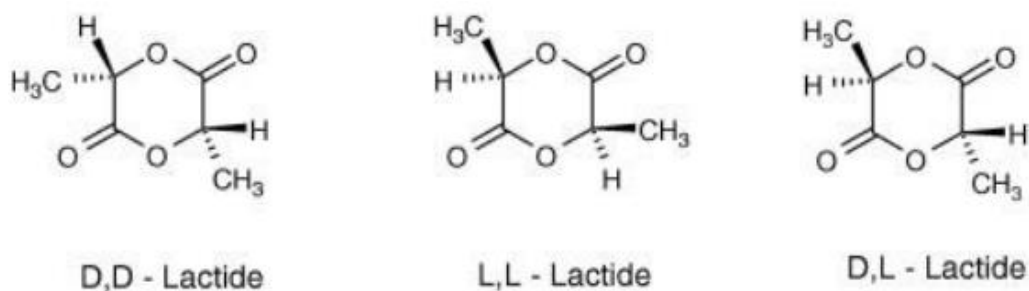


Рисунок 5 – Изомеры лактида[72]

Сырой лактид содержит примеси, такие как вода, молочная кислота и олигомеры. Эти примеси могут мешать реакции полимеризации, приводящей к образованию полимера с низкой молекулярной массой и более высокой степени рацемизации. Таким образом, кристаллический лактид высокой степени очистки используют в полимеризации. Полимеризация лактида с раскрытием кольца может быть классифицирована по четырем различным механизмам реакции и типам инициатора полимеризации: анионной, катионной полимеризации, механизма координации и вставки, ферментативного катализа. Первые три являются наиболее распространенными.

### 1.3.1.1 Анионная полимеризация

Анионная полимеризация лактида протекает в присутствии сильных нуклеофилов и (или) оснований, таких, как  $t\text{-BuOK}$ ,  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{MeONa}$ ,  $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ . Несмотря на довольно высокую оптимальную температуру анионной полимеризации ( $\sim 50^\circ\text{C}$ ), эпимеризация мономера практически при этом не протекает, поэтому анионной полимеризацией могут быть получены оптически чистые полилактиды [73]. Интересно, что в присутствии  $t\text{-BuOLi}$  из D,L-лактида получается гетеротактический полимер, и стереоселективность достигает 94 % при  $20^\circ\text{C}$ , т.е. протекает стереоселективная полимеризация. Механизм анионной полимеризации

закljučается в нуклеофильной атаке мономера катализатором с раскрытием цикла и ростом цепи (рис. 6). Молекулярная масса полилактида, получаемого анионной полимеризацией, также невысока (40000 Da)

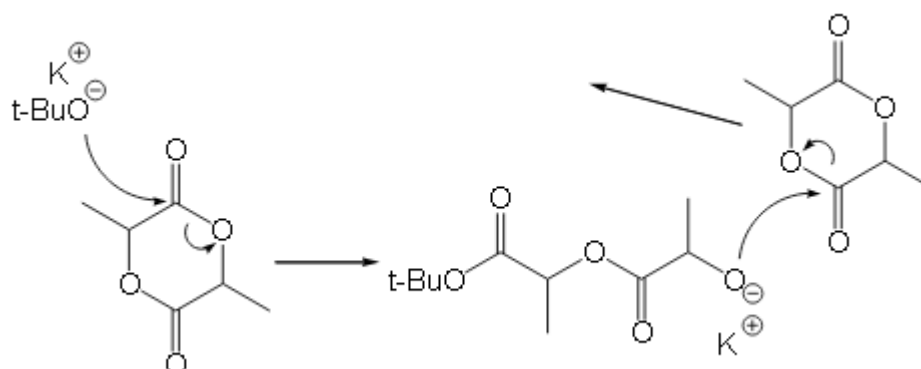


Рисунок 6 – Полимеризация лактида по анионному механизму [74]

### 1.3.1.2 Катионная полимеризация

Катионная полимеризация лактида, а также других циклических эфиров, протекает в присутствии алкилирующих агентов (TfOMe), ацилирующих агентов ( $\text{CH}_3\text{CO}^+\text{SbF}_6^-$ ) [75], кислот Льюиса ( $\text{AlCl}_3$ ), протонных кислот (TfOH). Наилучшие результаты среди данных катализаторов были получены на метилтрифлате TfOMe и трифторметансульфокислоте TfOH.

Полимеризация осуществлялась в растворе, при высоких температурах (50 - 100 °C). Было показано, что реакция в присутствии TfOMe и TfOH протекает без эпимеризации мономера, из L-лактида получается 100 % оптически активный поли-L-лактид. Для TfOMe был предложен двухстадийный механизм полимеризации.

На первой стадии происходит активация мономера при метилировании и метилтрифлатом, после чего происходит раскрытие цикла лактида при  $\text{S}_\text{N}2$  атаке трифлат-аниона с обращением конфигурации мономера (рис. 7).

На второй стадии происходит нуклеофильная атака мономера на активированную цепь с повторным обращением конфигурации (рис. 7). Исследования зависимости вязкости полученных растворов полимера от

исходного соотношения мономер-инициатор показывают, что процесс протекает по «неживому» механизму, т.е. отсутствует линейная зависимость между молекулярной массой и степенью конверсии мономера.

Полимеризация в присутствии TfOH протекает с добавлением спирта или воды в качестве инициатора. Реакция протекает в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре, с высокой конверсией мономера за несколько часов, полимеризация носит «живой характер» (линейная зависимость молекулярной массы от степени конверсии мономера).

Механизм полимеризации заключается в активации кислотой мономера, далее спирт или вода нуклеофильно атакуют мономер с раскрытием цикла (рис. 8) [76]. Важно, что катионной полимеризацией в присутствии TfOH или TfOMe не были получены полилактиды с  $M_n$  более 50000 Da.

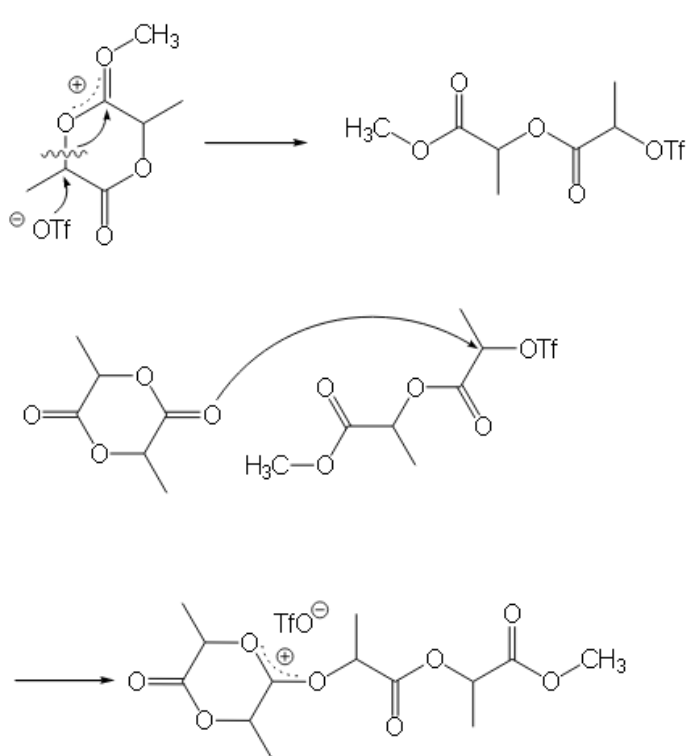


Рисунок – 7 Катионная полимеризация лактида в присутствии TfOMe [75]

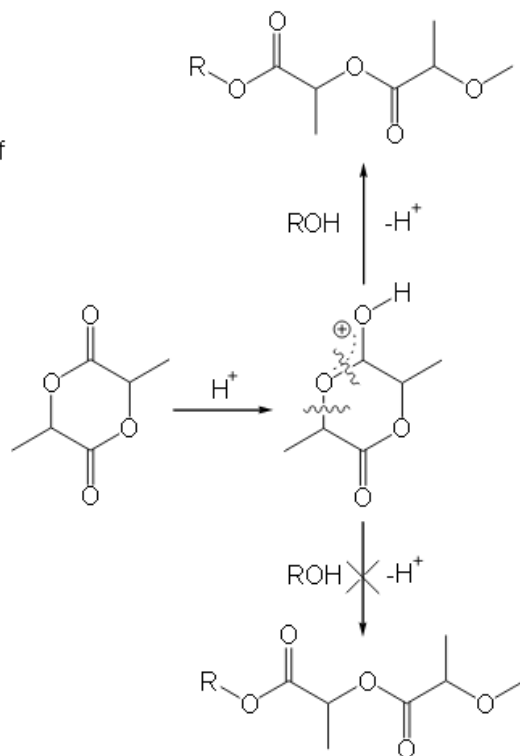


Рисунок 8 – Катионная полимеризация лактида, инициированная спиртом, в присутствии кислоты Бренстеда [76]

### 1.3.1.3 Механизм координационной вставки

Это наиболее широко изученный метод синтеза с высокой молекулярной массой полилактида. В этом методе, используются такие катализаторы, как алкоксиды металлов. Эти металлические катализаторы содержат свободные p- или d-орбитали и положительной энергии (Mg, Sn, Ti, Zr, алкоксиды Zn), которые обладают ковалентной связью между атомом металла и атомом кислорода и ведут себя как слабые кислоты Льюиса [77]. Первым шаг механизма координационной вставки происходит, когда один из атомов кислорода экзоциклически входит в лактид и временно согласовывается с атомом металла инициатора. Эта координация увеличивает нуклеофильность алкоксида и части инициатора, а также электрофильность лактида карбонильной группы. На втором этапе, связь ацилкислорода (между карбонильной группой и эндоциклическим кислородом) в лактиде нарушается, и в цепи лактида происходит вставка металла и кислорода со связью инициатора [74, 77]. Полимеризацию продолжают в качестве дополнительных молекул лактида, открывают и вводят в связь между атомом металла и его соседним атомом кислорода, в то время как другой конец, то есть алкоксид конца инициатора, становится тупиком цепи. Изменения, полимеризации позволяет достичь контроля молекулярной массы в широком диапазоне. И получить высокую молекулярную массу. Смотреть рис. 9.

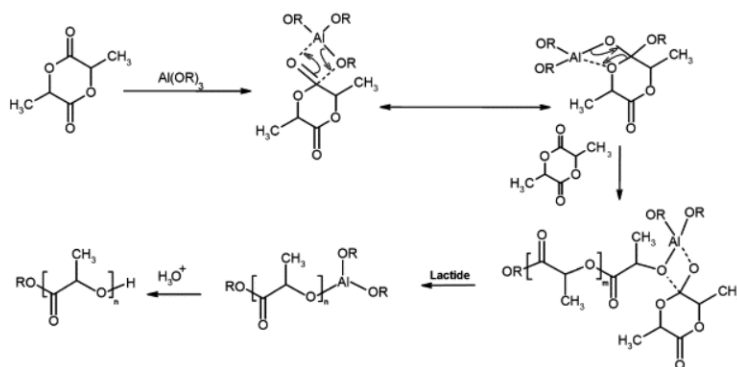


Рисунок 9 – Механизм «координационной вставки» полимеризации лактида с раскрытием кольца [77]

Было изучено большое количество катализаторов для полимеризации лактида, их воздействие на свойства, такие как молекулярная масса, молекулярно-массовое распределение и рацемизация.

### **1.3.2 Поликонденсация молочной кислоты**

Поликонденсация включает в себя поликонденсацию в растворе и поликонденсацию в расплаве и является наименее дорогим способом. Тем не менее, очень трудно получить высокомолекулярный вес полимолочной кислоты без растворителя для этих процессов [78-79]. Для непосредственной поликонденсации растворители и / или катализаторы применяют в высоком вакууме и температуре для удаления воды, образующейся в результате конденсации.

Полученный полимер получается низкой и средней молекулярной массы, который может быть использован в чистом виде, или в сочетании с изоцианатами, эпоксидами или перекисями для получения широкого спектра молекулярных масс [80].

Методом поликонденсации производят олигомеры средних молекулярных масс, несколько десятков тысяч, также могут происходить и другие побочные реакции. Эти побочные реакции оказывают негативное влияние на свойства конечного полимера [81]. Производство субпродуктов не может быть исключено, но это можно контролировать с использованием различных катализаторов и веществ функционализации, а также путем изменения условий полимеризации [81].

### **1.3.2.1. Конденсация молочной кислоты и вспомогательные вещества**

Молочную кислоту полимеризуют в присутствии катализатора при пониженном давлении. Полученный полимер имеет низкую молекулярную массу, потому что трудно полностью удалить воду из вязкой реакционной смеси. Поэтому получается полимер с молекулярной массой от нескольких десятков тысяч [16]. Кроме того, оптическая активность полимера не может контролироваться в ходе полимеризации.

Однако полимер с высокой молекулярной массой может быть получен с использованием веществ, удлиняющих цепь [16, 64]. ПМК могут быть синтезированы путем полимеризации молочной кислоты в присутствии небольшого количества ди/многофункциональных гидроксильных соединений, таких как 2-бутен 1,4-диола, глицерин, или 1,4-бутандиол, что приводит к образованию гидроксильных концевых группы. Этот же принцип может быть использован для соединения ПМК с карбоксильными окончаниями ди/многофункциональных карбоновых кислот, таких как малеиновая, янтарная, адипиновая, или итаконовая кислоты, что приводит к образованию карбокси-концевой функциональной группы полимера [82-84]. ПМК могут быть также в последующем реагировать с ангидридами кислот, таких как малеиновая или янтарная, для преобразования гидроксильной группы в концевую карбокси-группу [84]. Реакция ди/многофункционального ПМК с подходящим сочетанием веществ таких, как ди- или поликислоты необходима, чтобы сформировать сополиэфир или полиэфир (молочная кислота и уретан), и, соответственно, приводит к увеличению длины полимерной цепи.

Исследователи [85] обнаружили, что полигидроксикарбоновые кислоты, имеющие более высокие молекулярные массы могут быть получены реакцией поликонденсации оксикарбоновой кислоты в

присутствии катализатора или системы ароматического диола, когда ароматический диол имеет только одно бензольное кольцо.

Тем не менее, каждый синтез требует полигидроксикарбоновых кислот, имеющих специфические свойства. Таким образом, в данной области существует постоянная потребность в новых соединениях полигидроксикарбоновых кислот, это способствует разнообразию, необходимому для различного применения [85].

Поликонденсация – наименее дорогой способ, но трудно получить высокую молекулярную массу этим методом [64]. Использование сшивания или этерификации способствующих веществ увеличивает длину цепи [23, 68], но в связи с этим увеличивается как стоимость, так и сложность производства (многоэтапный процесс). Роль агентов, удлиняющих цепь – реагировать с любой гидроксильной группой (ОН) или с карбоксильной концевой группой ПМК [23, 33, 68]. Характер концевых групп цепи должен полностью контролироваться [68]. Использование удлинителей цепи дает некоторые преимущества, поскольку они необходимы в небольших количествах и реакция может быть проведена в расплаве без необходимости разделения различных стадий, это экономично. Проектирование перегруппировки сополимеров с различными функциональными группами также значительно расширено.

К недостаткам можно отнести то, что конечный полимер может содержать непрореагировавшие удлинители цепи, олигомеры и остаточные металлические примеси катализатора.

Кроме того, присутствие некоторых проходящих агентов может быть связано с отсутствием способности к биологическому разложению [12]. Примерами удлинителей цепи являются ангидриды, эпоксиды и изоцианаты [18]. Похожие вещества используются для разработки улучшения совместимости для смесей на основе ПМК.

Недостатком использования изоцианатов, как удлинителей цепи, является их (эко) токсичность [68]. Преимущества агентов этерификации, как

вспомогательных веществ в том, что конечный продукт получается высокой степени очистки и свободным от остаточных катализаторов и / или олигомеров. К недостаткам можно отнести высокие затраты, связанные с количеством этапов и доочисткой остаточных побочных продуктов, так как эти добавки выделяют побочные продукты, которые должны быть нейтрализованы или удалены.

Метилендифенилдиизоцианат (МДИ) был использован в качестве удлинителя цепи низкомолекулярных полимеров молочной кислоты для получения высокой молекулярной массы биоразлагаемого полимерного материала с лучшей термостойкостью. ПМК - предполимер со средней молекулярной массой ( $M_n$ ) от 5800 и средневесовой молекулярной массой ( $M_w$ ) от 9800 был получен путем непосредственной поликонденсации с использованием октоат олова, как катализатора. Через 40 мин удлинения цепи при 175°C полученный полимер имел  $M_n$  в 15000 и  $M_w$  из 57000 [86].

### **1.3.2.2 Прямая поликонденсационная молочной кислоты**

Молочную кислоту полимеризуют в присутствии катализатора при пониженном давлении. Полученный полимер имеет низкую молекулярную массу, потому что затруднительно удалить воду из высоковязкой реакционной смеси. Поэтому получается полимер с молекулярной массой несколько десятков тысяч. Получение полимер с низкой молекулярной массой является основным недостатком прямой полимеризации и поликонденсации и ограничивает его применение. Кроме этого, процесс поликонденсационной не управляется в ходе полимеризации. Следовательно, полимер обладает низкими механическими свойствами. Таким образом, этот метод используется, только если требуется полимер с низкой молекулярной массой. Тем не менее, полимер с высокой молекулярной массой может быть получен с использованием связывающего агента. Связующий агент присоединяется к полимерной цепи с низкой молекулярной массой в цепь с



высокой молекулярной массой. Цепь сшивающие агенты преимущественно реагируют с гидроксильными либо концевыми карбоксильными группами полимера. Использование многофункционального мономера, полилактида можно изменить, чтобы все карбоксильные группы, имеющие концевые гидроксильные группы могли быть синтезированы путем полимеризации молочной кислоты в присутствии небольшого количества би-многофункциональных гидроксильных соединений, таких как 2-бутен-1,4-дио, глицерин, или 1,4-бутандиол, что приводит к преимущественному увеличению гидроксильных концевых группы. Это тот же процесс может быть использован для синтеза карбоксильных групп с помощью би-многофункциональных карбоновых кислот, таких как малеиновая, янтарная, адипиновая, или итаконовая кислота, что приводит к карбоксильной концевой функциональной группе полимера [87-89]. Полилактид так же реагирует с ангидридами кислот, такими как малеиновая или янтарная кислота, чтобы преобразовать гидроксильную группу в карбоксильную группу [89]. Реакция би-многофункционального полилактида с подходящим агентом в сочетании, как ди-поликислота или изоцианата с образованием сополиэфира или поли (молочной кислоты и уретана), соответственно, приводит к увеличению длины полимерной цепи.

### **1.3.2.3 Конденсация молочной кислоты с азеотропной отгонкой воды**

Высокомолекулярный полилактид может быть также синтезирован конденсационной полимеризацией. При таком подходе проблема удаления воды преодолевается путем манипулирования равновесие между мономером и полимером в органическом растворителе, и, таким образом молочную кислоту подвергают поликонденсации непосредственно в азеотропном растворе. Ајіока др. синтезировали полилактид с высокой молекулярной массой с одностадийной азеотропной конденсационной полимеризацией

молочной кислоты и использованием подходящего растворителя азеотропной смеси [90-92]. Это методика представляет собой полимеризацию в растворе с использованием высокоактивного катализатора и низкокипящего органического растворителя. Вода в качестве побочного продукта удаляется путем азеотропной перегонки, а растворитель сушат и возвращают в реакцию. Температура реакции должны быть выбраны ниже точки плавления полимера, и, таким образом, эффективно предотвращает деполимеризацию и рацемизации в процессе полимеризации. Сообщается, что особо чистой полилактид с молекулярной массой до 300 000 Да может быть получен с помощью этого метода [90]. Другие исследовательские группы также синтезируют полилактид прямой дегидратацией и поликонденсацией [93-96].

#### **1.4 Катализаторы для синтеза полимолочной кислоты**

Катализаторы, используемые в основном для синтеза ПМК, состоят из металлических порошков, кислот Льюиса, оснований Льюиса, металлоорганических соединений и различных солей металлов. Тем не менее, металлоорганические соединения являются очень эффективными в синтезе высокомолекулярного полилактида (ПЛА), особенно алкилметаллы и галогениды металлов, оксиды, карбоксилаты и алкоголяты.

Галогениды металлов, оксидов и карбоновых кислот будут действовать как катализаторы кислот Льюиса в раскрытие кольца полимеризации и фактически реагируют с гидроксильной соединением, таким как вода или  $\omega$ -оксикислоты.

Большинство катализаторов было изучено для полимеризации лактида для различных применений, в том числе биомедицинских изделий, таких как железо [97],  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  [98],  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{Sn}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$ , лактата цинка  $[(n - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2)_2\text{AlO}]_2$ ,  $\text{Zn}$  [99-102].

Органические соединения, такие как краун-эфиры, являются очень эффективными для синтеза ПЛА с высокой оптической чистотой и

молекулярной массой, и эффект краун-эфиров был изучена на синтезе ПЛА с использованием дибутилмагния или бутилмагнийхлорида [103]. Было обнаружено, что ПЛА с молекулярной массой  $3 \times 10^5$  Да был получен оптически чистым. Хлорид лития [104] был использован с этиленгликолем и  $\alpha$ -D-глюкопиранозидилом в качестве инициатора, получен полимер с более высокой молекулярной массой.

Различные исследовательские группы работали на катализаторах, таких как оксиэтил-метакрилат-аллюминия-три-алкоксид [105], алкоксид циклического олова [106], бутил-литий и бутил-магний [107], диизопропиламид лития [108], комплексы Cu, Zn, Co и Ni, основания Шиффа [109], бис-(триметилгексоген) празеодимийтрифлат [110], иттрий [111] и [112], и иттрий трис- (изопроскиэтиксид) было установлено, что очень реактивные инициаторами полимеризации ( D- , L- )-лактида в растворе дихлорметана являются основания Шиффа [113].

Алкоксид алюминия встраивается через механизм координации-вставки и дает управляемую молекулярную массу с узким распределением и минимальной рацемизацией [114] и [115].

Было установлено, что переэтерификация при температуре менее  $150^\circ\text{C}$ , дает полимеры с узким молекулярно-массовым распределением [77]. Стандартный катализатора для синтеза высокомолекулярных полилактидов – Sn(II),(2-этил-гексановой кислоты) (рис. 10) [116-118]. Этот катализатор имеет несколько преимуществ по сравнению с другими, например, растворимость в органических растворителях и расплавленном лактиде, стабильность при хранении. Кроме того, он был одобрен министерством (пищевых продуктов и медикаментов) и, следовательно, он привлекает внимание для синтеза полимера, упаковки пищевых продуктов и биомедицинских изделий

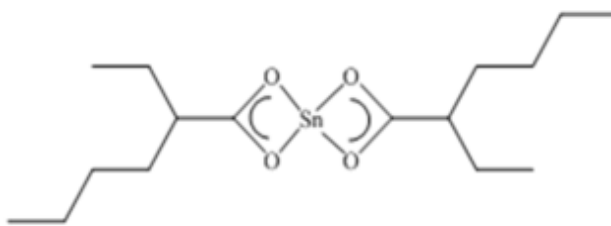


Рисунок 10 – Структурная формула октоата олова.

Также было изучено несколько редкоземельных соединений для синтеза лактида, таких как трифенилфосфит иттрия, неодима и трифенилфосфит самария [119]. Замечено, что, когда трифенилфосфит иттрия был использован в качестве катализатора, была получена более высокая молекулярная масса полимера при более низком соотношении мономер-инициатор.

Координационный механизм депротонирования вставки был осуществлён при использовании 2-метил фенил самария [120]. Также был изучен и механизма расщепления ацилхлорода и был предложен катализатор трис- (2,4,6-триметилфенола) [120].

Так же в работе [121] предложен новый метод поликонденсации для высокой биологической безопасности ПМК с использованием нетоксичного органического происхождения (гуанидинон-аминовалериановая кислота, метаболит креатинин для человеческого организма) без металлических биоматериалов в качестве катализатора и продуцирующий молочную кислоту (85-90% -ный водный раствор) в качестве мономера (рис.11).

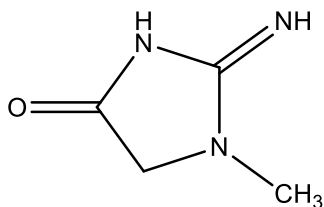


Рисунок 11 – Структурная формула креатинина

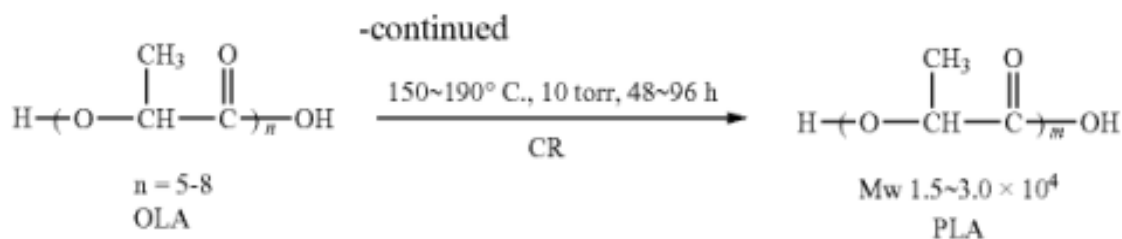


Рисунок 12 – Синтез олигомеров молочной кислоты в присутствии креатинина [121]

### 1.5 Теоретические основы микроволнового излучения

Микроволновым излучением называется электромагнитное излучение с частотой в диапазоне от 0.3 до 300 ГГц, соответствующим длине волны от 1 см до 1 м. Микроволновая область электромагнитного спектра лежит между инфракрасной и радиочастотной областью электромагнитного спектра. Диапазон микроволнового излучения между 1 см и 25 см активно используется в технике для работы радаров и телекоммуникационных устройств [122].

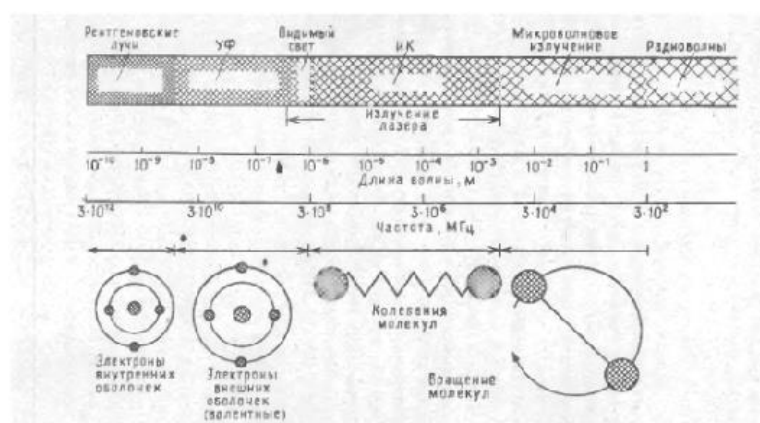


Рисунок 13 – Воздействие микроволнового облучения

Метод проведения органических реакций в условиях МВ-облучения позволяет отказаться от использования растворителей, обеспечивает более высокие выходы, сокращает время реакции, увеличивает в значительной степени скорость реакции, улучшает селективность и упрощает обработку

реакционных смесей. К преимуществам проведения реакций в условиях микроволнового облучения относятся следующее: постоянность прогрева реакционной массы по всему объему; высокая динамичность регулирования температуры; безынерционность нагрева; отсутствие теплоносителя; возможность мгновенного прекращения подачи энергии в случае необходимости и т.д.

На рисунке 14 показан температурный профиль процесса нагревания пробирки в течение 1 минуты в микроволновом реакторе (левый) и на масляной бане (правый). Как видно из рисунка, при нагревании в условиях МВ-облучения, начиная изнутри, происходит равномерный «объемный нагрев» всей реакционной массы. В случае нагревания пробирки на масляной бане сначала нагреваются стенки сосуда, затем тепло передается реакционной массе [123].

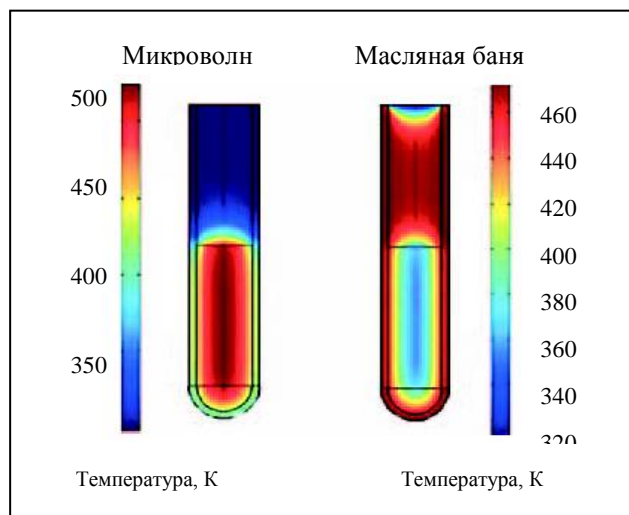


Рисунок 14 – Температурный профиль процесса нагревания пробирки в микроволновом реакторе (левый) и на масляной бане (правый)

Преимуществами синтеза в условиях МВО являются [123]:

- могут быть достигнуты более высокие температуры реакции за счет излучения в микроволновой печи в закрытом автоклавном сосуде;
- во многих случаях значительно уменьшается промежуток времени проведения реакции, зафиксированы более высокие выходы и чистота продуктов реакции, увеличивается оптимизация процесса;

- растворители с более низкими точками кипения под давлением (в закрытых сосудах) при МВО могут быть нагреты до температур значительно более высоких, чем их точка кипения;
- микроволновое нагревание позволяет вести нагревание реакционной смеси изнутри, что приводит к более быстрому нагреванию;
- существует так называемый «микроволновой эффект» излучения, который не может быть воспроизведен обычным нагреванием, например, селективный синтез при применении микроволновых абсорбирующих катализаторов;
- метод может легко быть приспособлен к автоматизированному последовательному или параллельному синтезу.

### **1.5.1 Термический эффект (ТЭ),**

Различие между конвекционным и микроволновым нагревом наглядно иллюстрирует рисунок 14

Авторы [124] провели нагрев 5 мл этанола в условиях микроволнового облучения в закрытом сосуде и в открытом сосуде на масляной бане (температура бани 100°C). Нагрев проводился в течении 3 минут. Максимальный нагрев этанола до 160°C был достигнут за 110 секунд. Как видно из графика, диэлектрическое нагревание приводит к более резкому нагреву, чем на масляной бане. После прекращения облучения на 180 секунде, этанол стал также резко остывать, в то время как температура этанола, нагреваемого на масляной бане, изменилась незначительно, что подчеркивает инерционность стандартных теплоносителей. Подобный профиль нагрева характерен не только для нагрева чистых жидкостей, но и реакционных смесей. Быстрый нагрев реакционной массы до высоких температур послужил основой предположения, что наблюдаемое повышение скорости химических процессов происходит по причине простого теплового (кинетического) эффекта.

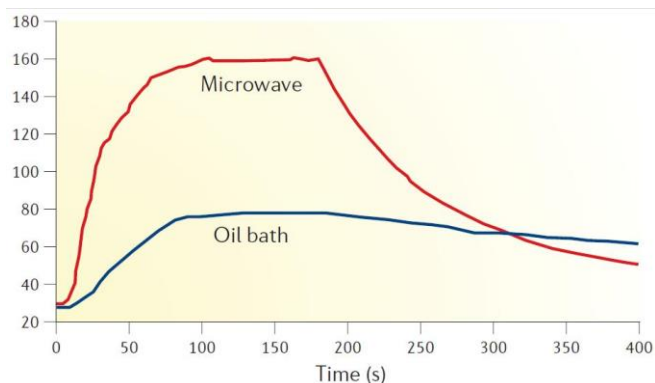


Рисунок 15 – различие между конвекционным и микроволновым нагревом этанола в закрытом сосуде [124]

Известно, что скорость реакции определяется уравнением Аррениуса:

$$k = A \cdot e^{-E_a / RT} \quad (1.1)$$

Из уравнения (1.1) следует, что скорость можно увеличить тремя путями: увеличением предэкспоненциального множителя  $A$ , температуры и уменьшением энергии активации  $E_a$ . На основании проведенных исследований и теории диэлектрического нагрева можно заключить, что частота соударений молекул в результате многочисленных пульсаций ионов и диполей в реакционной смеси в высокочастотном переменном электрическом поле значительно выше, чем при конвекционном нагреве и теплопередаче, что увеличивает числовое значение предэкспоненциального множителя  $A$ . Из таблицы 1 видно, что реакция, идущая при температуре 27 °С в течение 4126 ч (68 дней), проходит за 1,61 с при температуре на 200°С большей.

Таблица 1 – Влияние температуры на скорость реакции первого порядка [124]

Т, °С	Время (выход 90 %)	$k$ , моль <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>
1	2	3
27	4126 ч	$155 \cdot 10^{-7}$
77	13,4 ч	$4,76 \cdot 10^{-5}$
127	11,4 мин	$3,49 \cdot 10^{-3}$
177	23,4 с	$9,86 \cdot 10^{-2}$
227	1,61 с	1,43

$$A=4 \times 10^{-10} \text{ моль}^{-1} \text{с}^{-1}, E_a=100 \text{ кДж моль}^{-1}$$



Данных об увеличении скорости реакций за счет повышения энергии активации в поле МВИ в литературе не найдено. Авторами [125] исследовано микроволновое окисление некоторых классов природных органических соединений (сахаров, аминокислот, жирных кислот). Результаты расчета энергии активации микроволновых реакций окисления показали, что величины  $E_a$  лежат в том же диапазоне, что и  $E_a$ , характерные для термического окисления.

Авторы ряда работ [126-129] утверждают, что скорости реакции исследованных ими процессов, проведенных под воздействием МВИ и с использованием термического нагрева, совпадают в пределах экспериментальной ошибки, а наблюдаемое сокращение их продолжительности - есть результат влияния повышенной температуры реакционной смеси, а не активирующего действия микроволн. Авторы [129] определили зависимость выхода целевых продуктов от времени в ряде реакций конденсации в открытых микроволновой и термической системах и не нашли влияния микроволнового нагрева на продолжительность исследованных реакций.

### **1.6 Микроволновой синтез полимолочной кислоты.**

Из-за своих привлекательных физико-химических свойств и их способности к биологическому разложению, ПМК широко используется в качестве биологической основы, крупномасштабно в упаковочном материале и в ряде биомедицинских применений, следовательно, он представляет собой предмет обширных исследований. Микроволновой синтез D,L-ПМК катализируемый двухвалентным октоатом олова, был описан в литературе без учета инертной атмосферы при облучении. Использование внутреннего нагревательного аппарата при уровне мощности 450 Вт в течение 30 мин полимер с средневязковой молекулярной массой более 200000 г / моль с выходом 85%; реакцию осуществляют в большом количестве, используя,

открытые емкости и добавляют карборунд (SiC) к смеси в качестве микроволнового абсорбера. Как утверждают авторы [130], стоит отметить, что, сравнивая температуру в микроволновой печи и обычных условиях, происходит возникновение как теплового, так и нетеплового микроволновых эффектов.

В другом исследовании [131], при помощи аналогичной процедуры (за исключением того, в этом случае полимеризация проходила под вакуумом) D,L-ПМК с среднемассовой молекулярной массой в интервале от 97000 г / моль до 185000 г / моль и индексом полидисперсности около 2, был получен с выходом 90% в течение 10 мин.

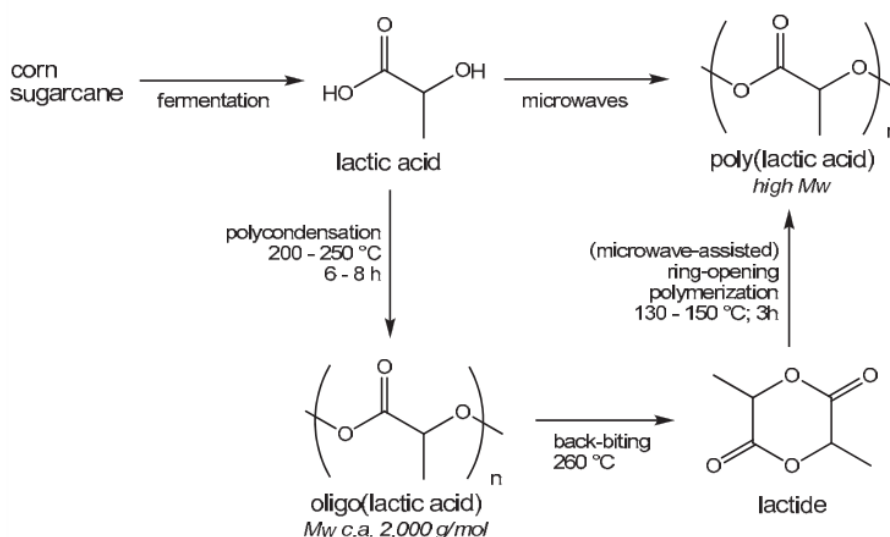


Рисунок 16 – Пути синтеза высокомолекулярной ПМК

Оптимальные результаты были достигнуты при мощности 255 Вт, в то время как реакции, проходящие при 340 Вт и более, показали значительное разложение продукта [131]. По мнению других авторов, скорость реакции раскрытия кольца l-лактида возрастает линейно с выходной мощностью (протестировано до 1300 Вт), хотя уменьшение молекулярное массы (и, следовательно, явления деградации) не наблюдали для L-ПМК [132]. Синтез D,L-ПМК с относительно высокой молекулярной массой (в пределах от 26700 г / моль до 112500 г / моль) в последнее время проводят в мономодальном реакторе «MW CEM Discover» при 100°C в течение 30 мин.

Октоат в низких количествах по отношению к мономеру (0,1 моль %, 0,02 моль % и 0,01 мол %) использовали в качестве катализатора; реакцию осуществляют в больших объемах, при пониженном давлении [133]. D,L-ПМК с высокой средневязковой молекулярной массой (159200 г / моль) также может быть получен, в аналогичных условиях, с помощью обычной микроволновой печи, которая способна к непрерывному микроволновому облучению: авторы сообщают, что мы получаем хороший выход продукта (81,1 %) уже после того, как только происходит нагревание в течение 10 минут при низком уровне мощности 90 Вт [134]. В последней работе инновационный calix[4]arene-Ti(IV) в качестве катализатора (рисунок 18) был использован при открытии полимеризации объемного кольца L-лактида в условиях МВО. Промышленная печь «CEM Discover» S-класса мономодальный реактор работал при максимальном уровне мощности 200 Вт в течение переменного времени реакции: конверсия 85 % была зарегистрирована после 40 мин облучения до 95 % после 80 мин; более длительное время приводило к реакции разложения. По сравнению с термическим синтезом, микроволновое нагревание значительно снижает время реакции, но немного вызывает затруднение в контроле над молекулярным весом и индексом полидисперсности [135].

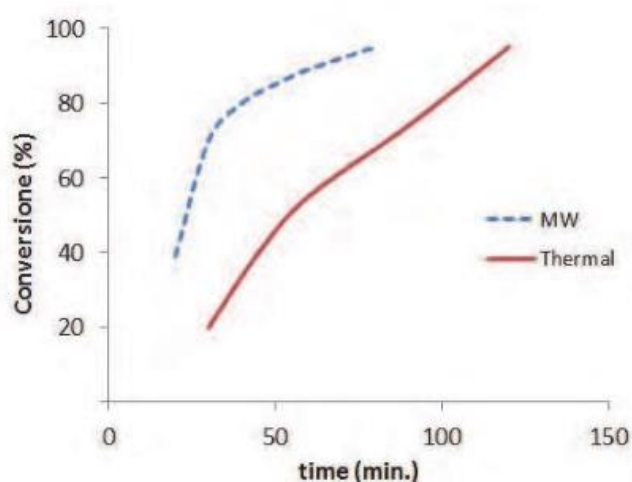


Рисунок 17 – Преобразование в зависимости от времени реакции для раскрытия кольца лактида (слева) и использованием катализатора calix[4]arene-Ti(IV)[135]

## Глава 2. Экспериментальная часть

### 2.1. Характеристика объектов исследования.

В качестве объекта исследования нами выбрана молочная кислота. Для полимеризации олигомеров и сополимеров молочной кислоты были исследованы следующие катализаторы: аминокислоты (D,L- $\alpha$ -аланин, D,L- $\beta$ -аланин, D,L- $\beta$ -фенил- $\alpha$ -аланин, аминоексусная кислота); сокатализаторы: трет-бутиловый спирт, бензиловый спирт.

Предмет нашего исследования:

- 1) Исследовать кинетику дегидратацию молочной кислоты (МК) в условиях МВО при различных мощностях
- 2) Изучить влияние природы аминокислот/сокатализаторов на полимеризацию ОМК в условиях МВО;
- 3) Определить оптимальное количество катализатора для полимеризации ОМК в присутствии  $\alpha$ -аланина;
- 4) Исследовать кинетику полимеризации ОМК в присутствии аминокислот в условиях МВО;
- 5) Установить влияние мощности облучения МВО на процесс полимеризации ОМК в присутствии аминокислот;
- 6) Изучить влияние условий синтеза на физико-химические свойства синтезированных образцов.

В процессе работы нами были использованы следующие соединения: молочная кислота [136].

**Молочная кислота** имеет формулу:

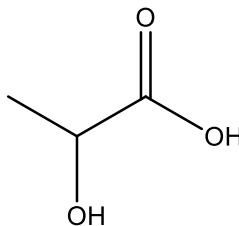


Рисунок 18 – Молочная кислота

**Молочная кислота** (2-гидроксипропионовая кислота) представляет собой простую хиральную молекулу, которая существует в виде двух энантиомеров, L-и D-молочной кислоты, которые отличаются по их воздействию на поляризованный свет. Молочная кислота является гигроскопичной, поэтому чаще всего используют водные концентрированные растворы – бесцветные, сиропообразные жидкости, без запаха. Молочная кислота растворима в воде, этаноле, плохо – в бензоле, хлороформе и других галогенуглеводородах.

Для работы использовали 80% водный раствор молочной кислоты (МК). На рисунке 19 представлен ИК-спектр используемой нами МК.

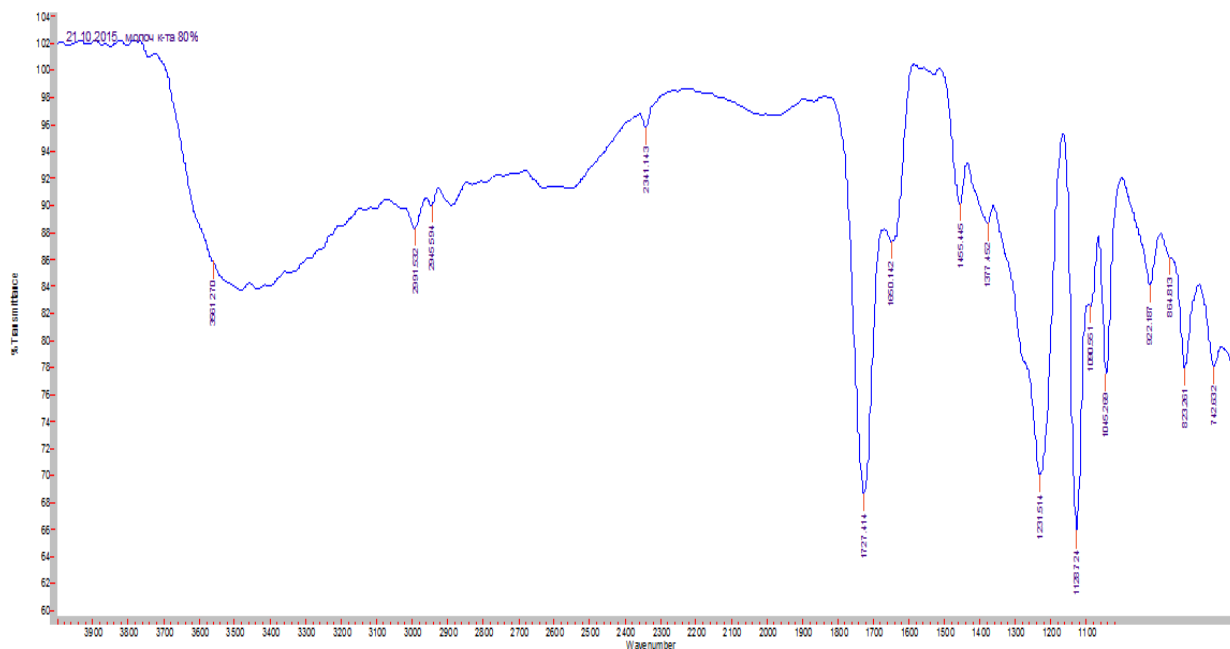


Рисунок 19 – ИК-спектр 80% молочной кислоты

В ИК-спектре наблюдается широкая размытая интенсивная полоса поглощения с максимумом  $3600\text{ см}^{-1}$ , которую можно отнести к валентным колебаниям ОН-группы. Интенсивная полоса поглощения с максимумом  $1727\text{ см}^{-1}$  относится к валентным колебаниям С=О групп. Полоса поглощения  $1650\text{ см}^{-1}$  характеризует деформационные колебания О-Н групп молекул воды. Так же на данном спектре наблюдается полоса  $1240\text{ см}^{-1}$  сильной интенсивности, которая относится к валентным колебаниям С-О группы.

Удельный угол вращения  $[\alpha]$  молочной кислоты, определенный нами в водном растворе при 20°C, составил  $-3,8^\circ$ .

**D,L- $\alpha$ -аланин** имеет формулу  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ . Имеет форму игольчатых кристаллов, белый. Молекулярная масса (в а. е. м.): 89,1. Температура плавления 293 °C. Растворим в воде, плохо растворим в этаноле, не растворим в большинстве органических растворителей.

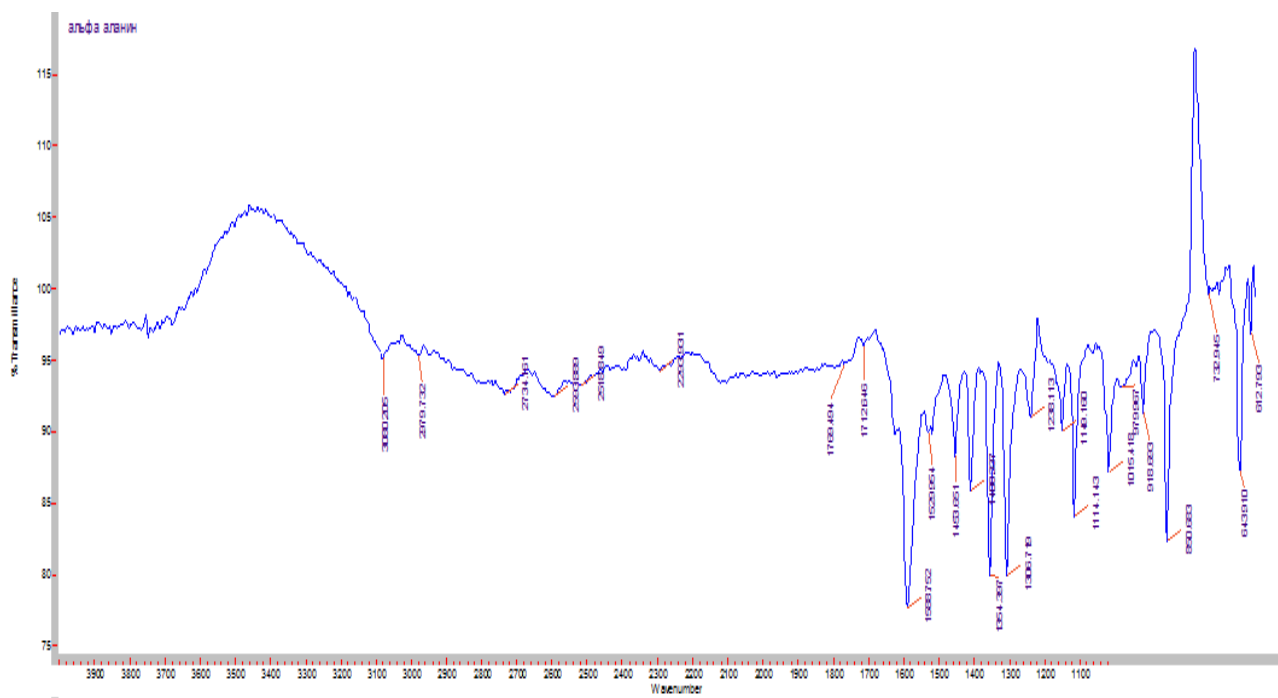


Рисунок 20 – ИК спектр D,L- $\alpha$ -аланина

На ИК-спектре наблюдается полоса 2734  $\text{cm}^{-1}$  соответствующая симметричным валентным колебаниям  $\text{CH}_3$ -группы. Интенсивное валентное колебание 1758  $\text{cm}^{-1}$  в основном обусловлено колебаниями карбоксильной группы  $\text{C=O}$ . Характеристическая полоса 1589  $\text{cm}^{-1}$  относится к деформационному асимметричному ножничному колебанию группы  $\text{NH}_2$ . Интенсивные полосы 1454-1306  $\text{cm}^{-1}$  соответствуют ножничному деформационному колебанию  $\text{CH}$  – группы [137].

**D,L- $\beta$ -аланин** имеет формулу  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ . Имеет форму игольчатых кристаллов, белый. Молекулярная масса (в а. е. м.): 89,1. Температура плавления 295 °C. Растворим в воде, плохо растворим в этаноле, не растворим в большинстве органических растворителей. Различия между  $\alpha$ -

аланин и  $\beta$ -аланин наблюдается в химических свойствах и строении молекул, также в биологической роли в организме человека.

**Фенилаланин** (2-амино-3-фенилпропионовая к-та,  $\beta$ -фенил- $\alpha$ -аланин, Phe, F). Структурная формула:

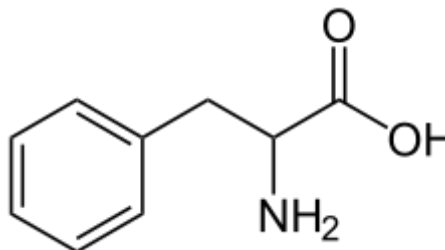


Рисунок 21 –  $\beta$ -фенил- $\alpha$ -аланин

Молекулярная масса (в а. е. м.): 165,19, бесцветные кристаллы. Температура плавления D, L-, D- и L-фенилаланин соответственно 271-273, 285 и 283°C (плавятся с разложением); сублимирование происходит под вакуумом. Для D-фенилаланина  $[\alpha]_D^{20} +7,1^\circ$  для L-фенилаланина  $[\alpha]_D^{20} -35,1^\circ$  [138].

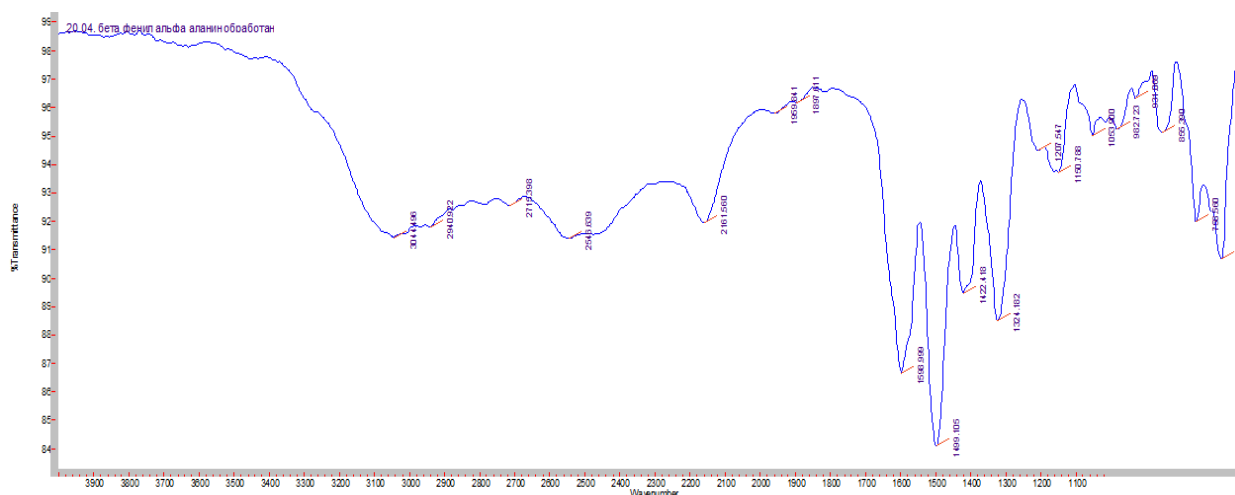


Рисунок 22 – ИК-спектр  $\beta$ -фенил- $\alpha$ -аланин

На ИК-спектре наблюдается полоса 3045  $\text{см}^{-1}$  характерная валентным колебаниям ( $\text{NH}_2^+$ )-группы. Интенсивное ассоциированное колебание 1575-1499  $\text{см}^{-1}$  относится к  $[\text{COO}^-]$ . Интенсивные полосы 1422-1324  $\text{см}^{-1}$  соответствуют ножничному деформационному колебанию  $\text{CH}$  – группы [137].

**Аминоуксусная кислота** (аминоэтановая кислота) – простейшая алифатическая аминокислота, единственная протеиногенная аминокислота, не имеющая оптических изомеров. Структурная формула:

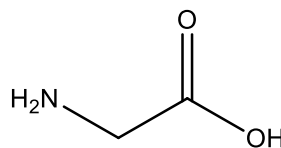


Рисунок 23 – Аминоуксусная кислота

Молекулярная масса (в а. е. м.): 75,07,  $\rho = 1,603 \text{ г/см}^3$ . Температура плавления  $290^\circ\text{C}$ . Реактив в виде белого или светло-серого кристаллического порошка без ярко выраженного запаха, относящийся к простейшим алифатическим аминокислотам. Вещество хорошо растворимо в горячей воде, плохо – в эфире, спирте и других органических растворителях [139]

## 2.2 Методики эксперимента

### 2.2.1. Потенциометрическое титрование

Потенциометрическое титрование представляет собой определение точки эквивалентности по результатам потенциометрических измерений при проведении химической реакции между титрантом и определяемым веществом. Близко к точке эквивалентности происходит резкое изменение (скачок) потенциала индикаторного электрода, если один из участников реакции титрования является участником электродного процесса. Из полученной кривой потенциометрического титрования находят эквивалентную точку и рассчитывают концентрацию определяемого иона по закону эквивалентов:

$$(C_n \cdot V)_1 = (C_n \cdot V)_2 \quad (2.1)$$

Кривые титрования могут быть построены в координатах: потенциал индикаторного электрода (E) – объем титранта (V) (рис. 24). Это так



называемая интегральная кривая потенциометрического титрования. Точка перегиба на кривой отвечает точке эквивалентности. Ее находят графическим путем: нахождением середины отрезка между касательными двух ветвей кривой.

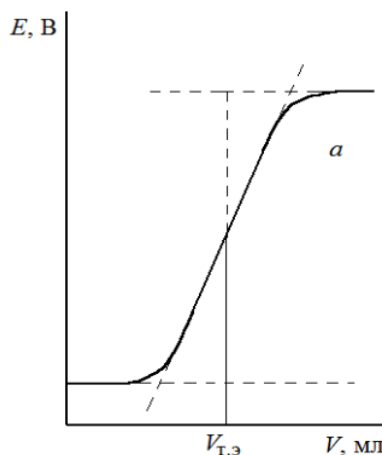


Рисунок 24 – Интегральная кривая потенциометрического титрования

**Кислотно-основное потенциометрическое титрование** основано на химической реакции нейтрализации. В качестве индикаторного электрода чаще всего используется стеклянный электрод. Метод позволяет провести количественное определение кислот в их смеси, если константы их диссоциации различаются не менее чем на три порядка (например, смесь соляной и уксусной кислот); многоосновных кислот (оснований), так как удастся достичь разделения конечных точек многоступенчатого титрования (на кривой титрования при этом наблюдается несколько скачков) [140].

Молочную кислоту ("ПЮРАК 80", E270; производитель – Нидерланды) для исследования предоставила организация ОАО «Томское пиво». Для определения концентрации молочной кислоты были использованы следующие материалы и оборудование:

1. pH-метр;
2. электрохимическая ячейка со стеклянным и хлоридсеребряным электродами;
3. магнитная мешалка;

4. анализируемый раствор-молочная кислота ( $C_3H_6O_3$ ) (маркировка на таре Jungbunzlauer), молярная масса 90,08 г/моль;

5. стандартный раствор титранта (1н. KOH);

6. лабораторная посуда.

1 см<sup>3</sup> молочной кислоты помещали в стакан и разбавляли 25 мл дистиллированной воды. При постоянном перемешивании проводили титрование раствора молочной кислоты раствором щелочи концентрацией 1н. Кривая титрования представлена на рисунке 1. Титрование проводили 3 раза.

Содержание молочной кислоты в исследуемом растворе рассчитывали по формуле:

$$W(C_3H_6O_3) = \frac{(C_n \times V_{T.Э})_{KOH} \times M_{\text{э}}(C_3H_6O_3)}{1000} \times 100\%, \text{ где} \quad (2.2)$$

$W(C_3H_6O_3)$  – концентрация молочной кислоты, %

$C_n$  – концентрация стандартного раствора титранта KOH, 1н

$M_{\text{э}}$  – молярная масса эквивалента молочной кислоты, моль\*экв/г

В течение выполнения выпускной квалификационной работы потенциометрическое титрование проводилось 3 раза

Кривые титрования представлены на рисунке 25.

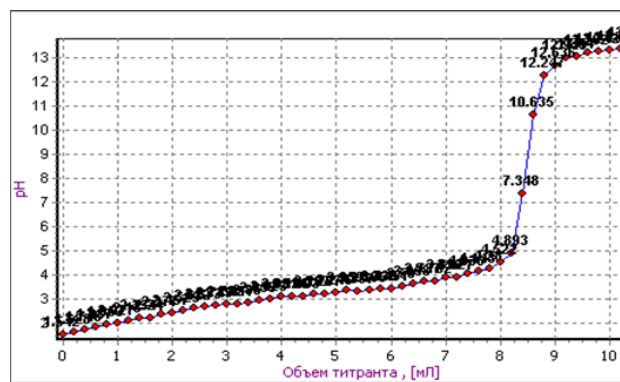
По данному графику определяется точка эквивалентности, то есть, то количество затраченного объема на титрование молочной кислоты

$$W(C_3H_6O_3) = \frac{(1 \times 8,90) \times 90,08}{1000} \times 100\% = 80,2\%$$

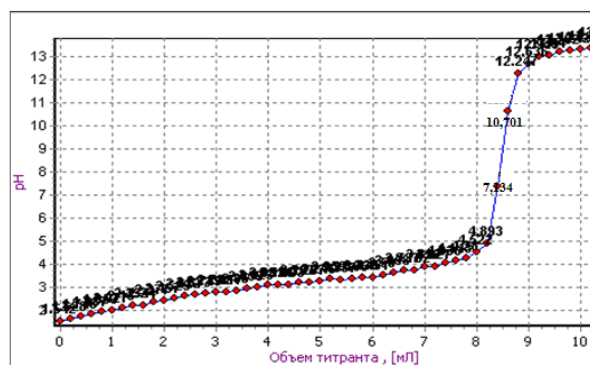
Результаты определения содержания молочной кислоты в исследуемом растворе представлены в таблице.

Таблица 2 – Определения содержания молочной кислоты в исследуемом растворе

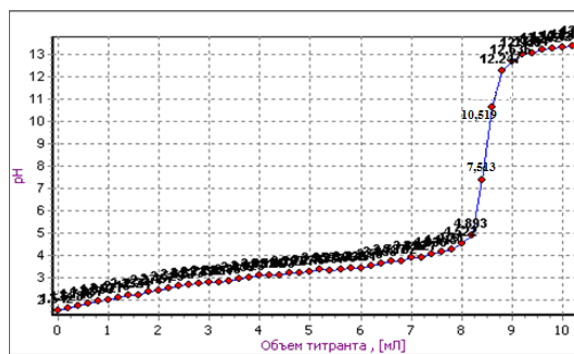
$V_{T.Э.ср}(KOH)$ , мл	8,90	8,90	8,90
$W_{ср}$ , %	80,2	80,2	80,2



а



б



в

Рисунок 25 а, б, в – Кривая титрования молочной кислоты раствором  
КОН

Концентрация молочной кислоты, определенная методом  
потенциометрического титрования, составила 80,2 %.

## 2.2.2 Микроволновой метод синтеза олигомеров молочной кислоты

Дегидратацию/поликонденсацию и в дальнейшем полимеризацию МК проводили в мультимодальном микроволновом реакторе (схема 2) в вакууме при барботировании азотом при мощностях 80, 130, 280, 360 и 500 Вт.

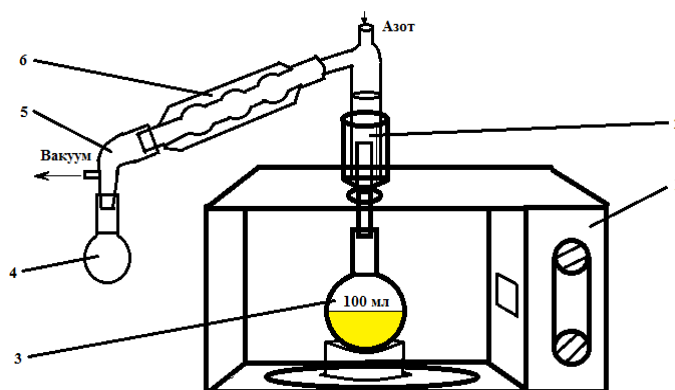


Схема 2 – Мультимодальный микроволновой реактор для синтеза МК:

1 – СВЧ-печь; 2 – глицириновый затвор; 3 – круглодонная колба для проведения реакции; 4 – круглодонная колба для сбора продуктов реакции; 5 – алонж; 6 – обратный холодильник.

Синтез полимолочной кислоты (ПМК) в условиях микроволнового облучения проводили по общей схеме, приведенной на рисунке 26.

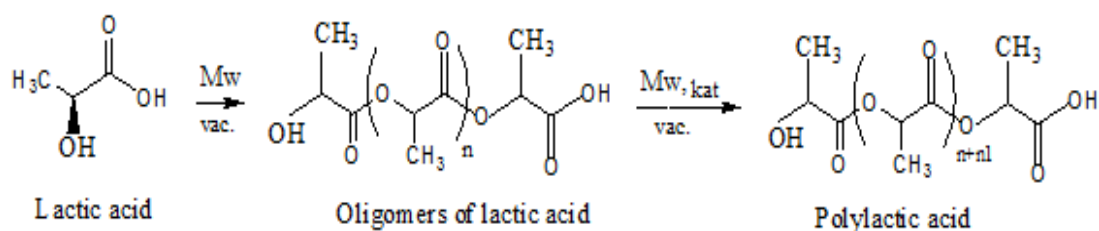


Рисунок 26 – Схема синтеза ПМК.

Исходная молочная кислота содержит в своем составе некоторое количество воды. Для лучшей полимеризации воду необходимо удалить.

20 г. МК загружали в 100 мл термостойкую колбу, помещали в реактор и барботировали азотом при давлении 200 мм.рт.ст. Отгонялось

приблизительно от 28 до 40 % воды в каждом синтезе, при установленных оптимальных параметрах.

После чего на аналитических весах взвешивали катализатор D,L- $\alpha$ -аланин в количестве 0.03 – 0.3 % (от оставшейся молочной кислоты) растворяли в МК и добавляли в колбу. Добавляли сокатализатор трет-бутиловый спирт в таком же отношении, как катализатор. Реакцию продолжали вести в микроволновом реакторе при варьировании мощности от 280 до 360 Вт, в течении 20-80 минут под вакуумом вакуумного насоса и при барботировании азотом.

В результате получали низкомолекулярный полимер, более вязкий, чем молочная кислота.

### **2.2.3 Метод $^1\text{H}$ ЯМР-спектроскопии**

Химики-органики все чаще приходят к выводу, что в настоящее время метод ядерного магнитного резонанса при изучении строения органических соединений эффективнее ультрафиолетовой или инфракрасной спектроскопии. Вместе с тем этот метод не заменяет более старых методов; они взаимно дополняют друг друга [141].

Для исследования с помощью ЯМР спектроскопии, как правило, вещество растворяют в подходящем растворителе (однако ЯМР-анализ можно проводить и в твердой фазе).

Для анализа необходимо ~ 10 - 20 мг образца. Приготовленный раствор помещают в ампулу объемом ~ 0.5 мл и диаметром 5 мм. Избрание растворителя определяется растворимостью анализируемого вещества и наиболее абсолютным разделением сигналов резонанса вещества и растворителя, если последний содержит ядра, по которым проводится регистрация спектра ЯМР. Для проведения анализа удобно использовать дейтерированные растворители, поскольку дейтерий не дает сигнала в спектре ПМР. Однако эти растворители содержат остаточные количества

протонов, которые дают сигналы небольшой интенсивности [141]. В нашем случае мы использовали хлороформ-d 7.24 м.д.

Ампулу с необходимым образцом помещают между полюсами сильного магнита. В магнитном поле протоны моментально ориентируются в направлении поля  $H_0$  (подобно маленьким стержневым магнитам). В первое время после внесения образца число ядер, ориентированных вдоль поля и против поля, одинаково (50% на 50%) (рис. 27).

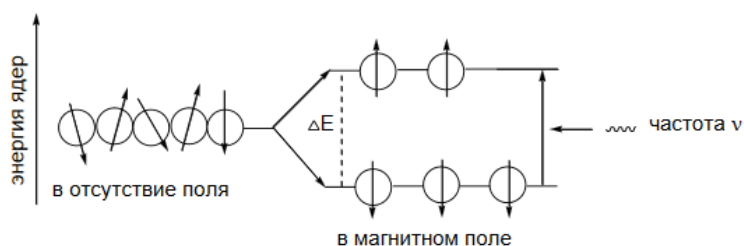


Рисунок 27 – Ориентация протонов под действием внешнего магнитного поля  $H_0$

Основными характеристиками спектров ЯМР являются:

- химический сдвиг,
- мультиплетность,
- константа спин - спинового взаимодействия;
- площадь сигнала резонанса.

Характеристики зависят от химической среды данного ядра или группы ядер, от числа соседних ядер, обладающих магнитным моментом, от их относительного расположения, а также от числа анализируемых ядер в различных структурных фрагментах молекулы.

Спектры ЯМР полученных олигомеров и полимеров молочной кислоты записаны на спектрометре Фурье AVANCE AV 300 фирмы Bruker (Германия), рабочая частота – 300 МГц, растворитель – дейтерированный хлороформ. В качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан (ТМС). Все значения химических сдвигов выражены в м.д. ( $\delta$  - шкала) по отношению к ТМС.

## 2.2.4 Метод ИК-спектроскопии

Инфракрасное излучение – часть электромагнитного излучения, занимающего спектральную область между красным концом видимого цвета ( $\lambda=0,74\text{мкм}$ ) и микроволновым излучением ( $\lambda\sim 1\text{--}2\text{ мм}$ ) Для структурного анализа органических веществ *инфракрасные спектры обычно регистрируются в интервале частот  $4000 - 400\text{ см}^{-1}$*  (длины волн от 2.5 до 20 мкм). При записи спектра на оси абсцисс откладывается в линейной шкале значение волновых чисел в  $\text{см}^{-1}$  или мкм, на оси ординат – величина пропускания  $T$  (в %).

Поглощением в инфракрасной области обладают молекулы, дипольные моменты которых изменяются при возбуждении колебательных движений ядер [137]

ИК-спектры индивидуальны как для каждого химического соединения, так и для некоторых атомных группировок. В зависимости от состава, строения и природы связей вещества его спектр отличается от спектров других веществ по числу полос, их положению на шкале волновых чисел и интенсивности [137]

Для идентификации соединений используемых в работе, мы использовался ИК-спектрометр «Agilent Resolutions Pro», рисунок 28. Работу проводили на приставке НПВО и между стекл.



Рисунок 28 – ИК-спектрометр «Agilent Resolutions Pro».

**Спектроскопия внутреннего отражения.** Среди приемов пробоподготовки особенное место занимает спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО или attenuated total reflection ATR). Этот метод обширно применяется для получения спектров поверхности «неудобных» объектов, таких как наполненные смолы, композиционные материалы, сырая резина или пищевые продукты. Он основан на поглощении поверхностным слоем исследуемой пробы электромагнитного излучения, выходящего из призмы полного внутреннего отражения, находящейся в оптическом контакте с изучаемой поверхностью. Для регистрации спектров НПВО необходимы специальные приставки, которые размещают в кюветном отделении стандартного спектрометра. Спектры НПВО практически идентичны обычным спектрам поглощения.

Наши образцы имеют вязкую, но однородную консистенцию, производить измерения на приставке НПВО было удобно, они хорошо контактировали с кристаллом. Образцы снимали в диапазоне длин волн от 400 до  $400\text{ см}^{-1}$ .

**Жидкие пробы.** Одним из простейших приемов приготовления образцов является метод жидкой пленки. Он используется для получения качественных обзорных спектров нелетучих, нереакционноспособных, нерастворимых жидкостей. Капля вещества сжимается между двумя солевыми пластинками или помещается на плоскую стеклянную поверхность, а затем «вытирается» солевой пластинкой. Желательно, чтобы в пределах сечения светового луча спектрометра толщина образца была более или менее одинаковой, без воздушных пузырьков. Очевидно, что спектры, полученные таким путем, не очень воспроизводимы, и не пригодны для количественной обработки (толщина поглощающего слоя неизвестна). Для получения спектров растворимых в летучих растворителях смол или лаков тонкий слой соответствующего раствора, нанесенного на солевое окно, аккуратно высушивают под тепловой лампой, феном или в вакуумном эксикаторе, добиваясь полного удаления растворителя [142].



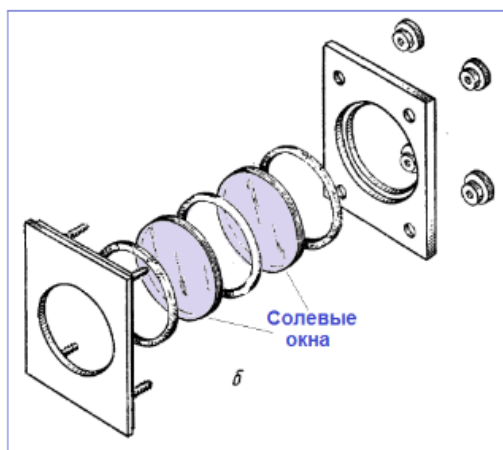


Рисунок 29 – Разборная жидкостная кювета

На готовых спектрах наблюдались кривые, отображающие зависимость поглощения от длины волны. По полученным данным проводили качественный анализ идентификацию строения веществ.

#### **2.2.5 Вискозиметрический метод определения молекулярной массы**

Вискозиметрический метод наиболее простой и доступный метод определения молекулярной массы полимеров в широкой области значений молекулярных масс. К недостатку этого метода можно отнести неточность значений определения молекулярной массы.

Чтобы определить вязкость раствора полимера производят измерения времени истечения, при установленной постоянной температуре одинаковых объемов растворителя и раствора через капилляр вискозиметра. Концентрацию раствора (С), как правило, выражают в граммах на 100 мл растворителя; для замера вязкости применяют растворы с концентрацией менее 1 г/100 мл.

*Относительная вязкость* – это отношение времени истечения раствора к времени истечения растворителя:

$$\eta_{отн} = \frac{t}{t_0} \quad (2.3)$$

где  $t$  – время истечения раствора, сек

$t_0$  – время истечения растворителя, сек

*Удельная вязкость* – это отношение разности времени истечения раствора и растворителя к времени истечения растворителя или разность относительной вязкости и единицы:

$$\eta_{уд} = \frac{t - t_0}{t_0} = \eta_{отн} - 1 \quad (2.4)$$

*Приведенная вязкость* – это отношение удельной вязкости раствора полимера к его концентрации  $C$ :

$$\eta = \frac{\eta_{уд}}{C} \quad (2.5)$$

*Характеристическая вязкость  $[\eta]$*  – это максимальное значение отношения (или) при концентрации раствора, которая стремится к нулю.

Характеристическую вязкость  $[\eta]$  находят графической экстраполяцией значений (или), полученных для нескольких концентраций, к нулевой концентрации [143]

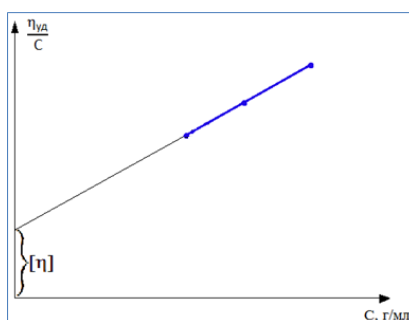


Рисунок 30 – Нахождение характеристической вязкости  $[\eta]$ .

Для определения молекулярной массы  $M$  пользуются нелинейным уравнением Марка - Хувинка, выражающим зависимость характеристической вязкости от молекулярной массы:

$$[\eta] = KM^{\alpha} \quad (2.6)$$

где  $K$  – константа Хаггинса;  $\alpha$  – константа для данной системы полимер-растворитель. Обычно в зависимости от природы растворителя величина  $\alpha$ , определяющая степень свернутости макромолекулы, колеблется в пределах 0,5-0,8.

#### *Определение вязкости*

Измерения проводились на вискозиметре Уббелоде [143] с подвесным уровнем (рисунок 33).

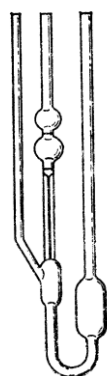


Рисунок 31 – Вискозиметр Уббелоде.

Предварительно проводят промывание вискозиметра хромовой смесью. Чистку проводят нескольких часов, затем вискозиметр несколько раз промывают дистиллированной водой и ацетоном, после сушат в термостате. Между измерениями вискозиметр промывают растворителем, в нашем случае хлороформом, потом ацетоном и опять осушают в термостате.

Взвешивание навески полимера производят на аналитических весах, затем тщательно растворяют полимер в растворителе периодическими встряхиваниями, чтобы избежать образование комков.

Затем вискозиметр устанавливают ровно вертикально на штативе. На трубку с капилляром и боковую трубку надевают резиновые шланги. Далее зажимают резиновый шланг боковой трубки, а через шланг с капилляром при помощи груши или водоструйного насоса засасывают раствор примерно на 1 см выше отметки.

Затем замеряют время истечения раствора от одной измерительной метки до второй. Время истечения раствора выражают средне арифметическим трёх – пяти измерений, разница между которыми не должна превышать 0,4 с. Если значения времени истечения отличаются более чем на 0,4 с, измерения повторяют уже на новой порции раствора. Таким же образом измеряют время истечения растворов примерно 3 – 4 концентраций и растворителя. После измерения каждой концентрации нужно промывать вискозиметр раствором и ацетоном, а затем высушивать перед измерением следующей концентрации.

Перед тем как приступить к измерениям растворов полимеров и после измерений, нужно измерить время истечения самого растворителя. И разница между ними должна не превышать 0,2 сек.

Затем производим расчеты, которые приведены выше. И строим график для нахождения  $[\eta]$ , графической экстраполяцией прямых к нулевой концентрации. После рассчитываем молекулярную массу полимера по формуле Марка-Хувинка  $[\eta] = KM^a$ . Константы  $K$  и  $a$  находим в справочнике. В данной работе для растворов ОМК и ПМК в хлороформе  $K = 4,7 \cdot 10^{-4}$ ,  $a = 0,67$ .

### 2.2.6 Определение оптического угла вращения полимеров

В успешном исследовании стереоизомеризации сыграло важную роль открытие и изучение феномена оптической активности полимеров. Оптической активностью веществ называется способность их кристаллов или растворов вращать плоскость поляризации света. Одни вещества поворачивают ее вправо, другие же влево, одни отклоняют ее более интенсивно, другие – менее интенсивно.

Удельное вращение плоскости поляризации – величина отклонения плоскости поляризации от начального положения, выражаются в угловых градусах и обозначают  $\alpha$ . Величина угла зависит от толщины слоя вещества,

длины волны света, температуры и природы оптически активного вещества. Величина угла вращения прямо пропорциональна толщине слоя.

Величину и знак угла вращения хиральных соединений нельзя предсказать – они определяются экспериментально с помощью приборов поляриметров [144].

Для сравнительной оценки способности полученных нами полимеров удельное вращение поляризации вычисляли так называемое удельное вращение. Для жидких веществ удельное вращение определяют по формуле:

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{l \cdot c} \text{ град} \cdot \text{мл} / \text{дм} \cdot \text{г} ; \quad (2.7)$$

где  $[\alpha]$  – удельное вращение,  $\text{град} \cdot \text{мл} / \text{дм} \cdot \text{г}$  ;

$\alpha$  – угол вращения, °;

$l$  – длина тубуса поляриметра, дм;

$c$  – концентрация раствора, моль/мл.

Для измерений использовали поляриметр AP-300 рисунок 32, используя тубус длиной 1дм, изображенный на рисунке 33.



Рисунок 32 – Поляриметр AP-300.

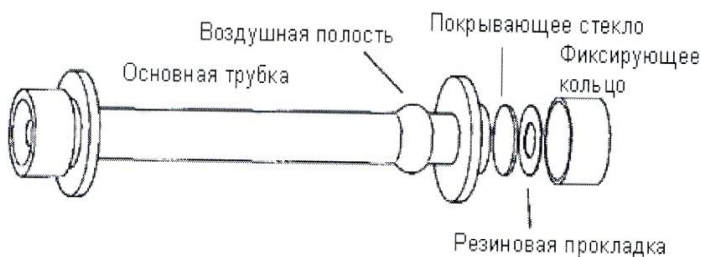


Рисунок 33 – Поляримерическая трубка.

Для приготовления растворов брали 1 г. полимера и растворяли в 10 мл раствора хлороформа. Помещали раствор в поляризметрическую трубку длиной 10 см и измеряли угол вращения плоскости поляризации.

Угол вращения определяли для образцов каждого из синтезов, измерения повторяли 3 раза, а затем определяли среднее значение  $\alpha$ . По среднему значению  $\alpha$  определяли удельное вращение полученных полимеров.

### **2.2.7 Методика определения температуры плавления**

Температурой плавления именуется та температура, при которой вещество из твердого состояния переходит в жидкое. Химически чистые вещества имеют строго определенную температуру плавления. По отличию между температурой начала плавления и температурой конца плавления можно судить о чистоте продукта. При проведении технического анализа под температурой плавления подразумевают интервал температуры между началом плавления – появлением первых капель жидкости на стенках капилляра (или температурой, при которой вещество начинает «спадаться» в капилляре) и концом плавления – полным переходом вещества в расплавленное состояние.

Методика определения температуры плавления проста и заключается в следующем. Высушенное испытуемое вещество, предварительно растертое в ступке в тончайший порошок, помещают в запаянный с одного конца капилляр диаметром около 1 мм и длиной 50-70 мм. Для этого открытый конец капилляра погружают в испытуемое вещество. В капилляр, таким образом, попадает некоторое количество испытуемого вещества [145].

Для измерения температуры плавления использовали прибор FP900 METTLER TOLEDO (Рисунок 34). Для каждого полученного образца устанавливалась начальная и конечная точка кипения.



Рисунок 34 – Прибор FP900 METTLER TOLEDO

### **2.2.8 Определение гидролитической устойчивости полимолочной кислоты.**

Деструкция полимеров в водной среде определяется с целью изучения таких свойств полимеров, как стабильность и степень устойчивости в среде. ПМК используется в медицине, как материал для изготовления многих медицинских изделий, например шовных нитей, системы доставки лекарственных средств. Для большинства из них очень важно точно знать, насколько они стабильны и за какой период времени начинают разрушаться частично или полностью.

Испытания проводили с образцами полимеров, полученных при дегидратации/полимеризации молочной кислоты с использованием следующего катализатора – D,L- $\alpha$ -аланин.

Для этого брали бюксы, объемом 25мл, помещали в них образцы, с известной массой 0,5 г. Затем добавляли в колбы дистиллированную воду в объеме 20 мл, так чтобы образцы полностью находились в воде. После этого колбы закрывали притертыми пробками и хранили в темном прохладном месте.

Измерения проводили каждую неделю, в течение четырех недель. Для этого воду из колб сливали, рН воды составлял 5,5. Образцы высушивали и измеряли их массу. Далее высчитывали степень их деструкции, относительно

начальной массы. После измерения образцы заливали этой же водой и плотно закрывали пробкой.

После проведения измерений, строили график зависимостей массы образцов от времени нахождения их в воде и определяли степень деструкции (потерю массы) во времени.



## **Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение**

На сегодняшний день перспективность научного исследования определяется не столько масштабом открытия, оценить который на первых этапах жизненного цикла высокотехнологического и ресурсоэффективного продукта бывает затруднительно, как коммерческой ценностью разработки. Оценивание коммерческого потенциала разработки является потребным условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов.

Коммерческая привлекательность научного исследования определяется не только превышением технических параметров над предшествующими разработками, но и насколько быстро разработчик сумеет найти ответы на такие вопросы – будет ли продукт востребован на рынке, какова будет его стоимость, чтобы удовлетворить потребителя, каков бюджет научного проекта, сколько времени потребуется для выхода на рынок и т.д.

Таким образом, целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является определение перспективности и успешности научно-исследовательского проекта, разработка механизма управления и сопровождения конкретных проектных решений на этапе реализации.

### **4.1 Потенциальные потребители результатов исследования**

Для анализа потребителей результатов научного исследования необходимо подвергнуть рассмотрению целевой рынок и провести его сегментирование.

Целевым рынком для внедрения различных медицинских изделий (шовный материал, тканевая инженерия, в качестве имплантатов) и

лекарственных препаратов на основе олигомеров полимолочной кислоты является такая широкая область, как здравоохранение.

Исходя из этого, можно выделить несколько групп потребителей данного продукта. С одной стороны, это различные частные и муниципальные медицинские учреждения, а так же производства готовых лекарственных средств, которые будут выступать посредником в реализации продуктов. Благодаря тому, что олигомеры полимолочной кислоты могут являться исходным материалом для широкого спектра медицинских изделий, в роли потребителей могут выступать, как и различного профиля клиники, больницы и аптечные учреждения, так и фармацевтические предприятия, выпускающие продукцию с использованием олигомеров полимолочной кислоты.

С другой стороны, можно выделить другую группу потребителей олигомеров полимолочной кислоты – пациентов, которые проходят курс лечения препаратами, изготовленных на основе нашего продукта. Олигомеры полимолочной кислоты может применяться для изготовления шовных нитей, протезов, капсулирования лекарственных средств, производства сложных лекарственных форм. Поэтому круг людей, которые могут являться потенциальными потребителями, велик.

Таким образом, проведено сегментирование потребителей разработки. Выделены следующие наиболее крупные сегменты рынка: физические лица, проходящие курс лечения, с использованием препаратов на основе олигомеров полимолочной кислоты и коммерческие или некоммерческие организации, производящие и реализующие данные продукты.

## 4.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Детальный анализ конкурирующих разработок, существующих на рынке, необходимо проводить систематически, поскольку рынки пребывают в постоянном движении.

Данный анализ проводился с помощью оценочной карты, таблица 13. В ней приведены баллы экспертной оценки образцов-разработок: полимера, синтезированного с использованием в качестве катализатора  $\alpha$ -аланина (Б1), полимера с использованием в качестве катализатора  $\beta$ -фенил- $\alpha$ -аланина (Б2), а так же продукта-конкурента – полимера, синтезированного с использованием октоата олова (Б3). К1, К2, К3 – конкурентоспособность соответствующих продуктов.

Таблица 13 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкуренто-способность		
		Б1	Б2	Б3	К1	К2	К3
Критерии оценки эффективности							
1. Биосовместимость продукта с организмом человека	0,3	3	3	2	0,9	0,9	0,3
2. Время синтеза	0,2	5	5	2	1	1	0,2
3. Чистота	0,3	4	4	3	1,2	1,2	0,6
4. Уровень завершенности научного исследования	0,1	3	3	4	0,1	0,1	0,5
5. Уровень проникновения на рынок	0,1	2	2	4	0,1	0,1	0,5
Итого	1	17	17	15	3,3	3,3	2,1

Позиция разработок и конкурента оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V_i \cdot B_i, \quad (4.1)$$

Где  $K$  – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

$V_i$  – вес показателя (в долях единицы);

$B_i$  – балл  $i$ -го показателя.

Уровень проникновения на рынок у продуктов-разработчиков 2 балла, у конкурента же – максимум, как и в показателе завершенности научного исследования, что само по себе понятно.

Таким образом, мы имеем общий балл общей конкурентоспособности по приведенным показателям продуктов-разработок по 3,3 и продукта-конкурента – 2,1, что свидетельствуют о наличии явных преимуществ наших разработок, а, следовательно, их конкурентоспособности.

### 4.3 FAST-анализ

FAST-анализ выступает как синоним функционально-стоимостного анализа.

Проведение FAST-анализа предполагает шесть стадий:

- выбор объекта FAST-анализа;
- описание главной, основных и вспомогательных функций, выполняемых объектом;
- определение значимости выполняемых функций объектом;
- анализ стоимости функций выполняемых объектом исследования;
- построение функционально-стоимостной диаграммы объекта и ее анализ;
- оптимизация функций выполняемых объектом.

Рассмотрим выполнение каждой стадии подробно.

#### **Стадия 1. Выбор объекта FAST-анализа.**

В рамках магистерской диссертации в качестве объекта FAST-анализа выступает объект исследования.

**Стадия 2.** Описание главной, основных и вспомогательных функций, выполняемых объектом.

Для облегчения процесса выделения и классификации функций объекта исследования рекомендуется сначала описать главную функцию объекта исследования (системы), затем выделить элементы его образующие и описать все функции выполняемые этими элементами. Всю информацию, полученную при выполнении данной стадии, необходимо представить в табличной форме (табл. 14).

Таблица 14 – Классификация функций, выполняемых объектом исследования

Наименование детали (узла, процесса)	Кол-во деталей на узел	Выполняемая функция	Ранг функции		
			Главная	Основная	Вспомогательная
Микроволновая печь	1	Обеспечивает синтез олигомеров молочной кислоты	X		
Молочная кислота	1	Сырье для синтеза	X		
Катализатор	1	Ускоряет процесс синтеза	X		
Сокатализатор	1	Способствует синтезу		X	
Вакуумный насос	1	Служит для перекристаллизации сырья			X
Баллон с азотом	1	Служит для барботации реакции		X	
Вакууметр	1	Служит для поддержания давления в системе	X		
Растворитель	1	Служит для отчистки сырья			X

В таблице необходимо привести все детали, узлы, процессы, используемые внутри предмета с описанием функций и их рангов.

В дальнейшем данная классификация будет использоваться при оптимизации объекта исследования. Так как для повышения эффективности этого процесса путем снижения стоимости объекта и сохранения требуемого от него пользователем качества, необходимо, в первую очередь, обращать

внимание на вспомогательные функции, экономия на которых не сильно отразится на функционале объекта научного исследования.

**Стадия 3.** Определение значимости выполняемых функций объектом.

Для оценки значимости функций будем использовать метод расстановки приоритетов, предложенный Блумбергом В.А. и Глущенко В.Ф.

В основу данного метода положено расчетно-экспертное определение значимости каждой функции.

На первом этапе необходимо построить матрицу смежности функции (табл. 15).

Таблица 15 – Матрица смежности

	Функция 1	Функция 2	Функция 3	Функция 4	Функция 5
Функция 1	=	<	<	<	<
Функция 2	>	=	>	>	>
Функция 3	>	<	=	<	<
Функция 4	>	<	>	=	<
Функция 5	>	<	>	>	=

#### 4.4 SWOT-анализ

SWOT – Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта. Он проводится в несколько этапов. Первый этап заключается в описании сильных и слабых сторон проекта, в выявлении возможностей и угроз для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде. Дадим трактовку каждому из этих понятий. Рекомендуется результаты первого этапа SWOT-анализа представлять в табличной форме (табл. 16).

Таблица 16 – Матрица SWOT

	<b>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</b> С1. Экологичность технологии С2. Более низкая стоимость производства по сравнению с другими технологиями С3. Квалифицированный персонал	<b>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</b> Сл1. Отсутствие необходимого оборудования для проведения испытания опытного образца Сл2. Отсутствие достаточного финансирования проектов Сл3. Недостаток литературных данных по данному проекту
<b>Возможности:</b> В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ В2. Появление спроса на продукт	С1. Разработка новых катализаторов на основе аминсоединений. Возможность аналитического анализа продукта С2. Появится большой спрос за счет быстрой (10-1000 раз) скорости синтеза продукта.	Сл1. Отсутствие некоторых необходимых оборудования для проведения опытов Сл2. Не до конца изучен данный метод синтеза
<b>Угрозы:</b> У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства У2. Введения дополнительных государственных требований к сертификации продукции У3. Ограничения на экспорт технологии У4. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования со стороны государства	С1. Синтез методом микроволнового облучения ускорит получение продукта, тем самым увеличив спрос на внутреннем рынке С2. Снижение зависимости от внешних рынков С3. Прибыль на внутреннем рынке	Сл1. Отсутствие рекламы на данный продукт Сл2. Сертификация продукции Сл3. Недостаточная прибыль С4. Повышение себестоимости

#### 4.5 Оценка готовности проекта к коммерциализации

Таблица 17 – Оценка степени готовности проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	4	4
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	5	5
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	4
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	4	4
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	3	3
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	2	2
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	3	3
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	2	2
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	3	3

### Продолжение таблицы 17

10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	3	3
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	1	1
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	3	2
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	4	3
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	3	3
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	4	3
	<b>ИТОГО БАЛЛОВ</b>	48	45

При проведении анализа по таблице, приведенной выше, по каждому показателю ставится оценка по пятибалльной шкале. При этом система измерения по каждому направлению (степень проработанности научного проекта, уровень имеющихся знаний у разработчика) отличается. Так, при оценке степени проработанности научного проекта 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта. Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объем теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i \quad (4.2)$$

где  $B_{\text{сум}}$  – суммарное количество баллов по каждому направлению;

$B_i$  – балл по  $i$ -му показателю.

Вывод: Перспективность разработки выше среднего, требуется исправить слабо проработанные вопросы и улучшить показатель выхода на рынок разработки.



## **4.6 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования**

Методом коммерциализации научной разработки был выбран инжиниринг. Данный метод как самостоятельный вид коммерческих операций предполагает предоставление на основе договора инжиниринга одной стороной, именуемой консультантом, другой стороне, именуемой заказчиком, комплекса или отдельных видов инженерно-технических услуг, связанных с проектированием, строительством и вводом объекта в эксплуатацию. А так же с разработкой новых технологических процессов на предприятии заказчика, усовершенствованием имеющихся производственных процессов вплоть до внедрения изделия в производство и даже сбыта продукции.

## **4.7 Инициация проекта**

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать, и влиять на общий результат научного проекта. Данная информация закрепляется в Уставе проекта.

*Устав проекта* документирует бизнес - потребности, текущее понимание потребностей заказчика проекта, а также новый продукт, услугу или результат, который планируется создать.

*Устав научного проекта магистерской работы* имеет следующую структуру:

1. Цели и результат проекта. Информация по заинтересованным сторонам проекта представлена в таблице 18

Таблица 18– Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидание заинтересованных сторон проекта
Министерство науки и образования РФ	Выполнения контрактных обязательств

В таблице 19 представлена информация об иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 19 – Цели и результат проекта

<b>Цели проекта</b>	Синтезировать олигомеры молочной кислоты в присутствии аминокислот в условиях микроволнового облучения для медицинского назначения
<b>Ожидаемые результаты проекта:</b>	Получение олигомеров полимолочной кислоты для применения в медицинских целях
<b>Критерии приемки результата проекта:</b>	Получение образцов полимолочной кислоты удовлетворяющих техническому заданию
<b>Требования к результату проекта:</b>	Получение олигомеров полимолочной кислоты; Высокий выход продукта; Чистота продукта; Низкая трудозатратность синтеза

#### 4.8 Рабочая группа проекта

На данном этапе работы необходимо описать: кто входит в рабочую группу данного проекта, определить роль каждого участника в данном проекте, а также прописать функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте. Эту информацию представить в табличной форме (табл. 20).

Таблица 20 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо-затраты, час.
1	Губа Г.Я, к.х.н, доцент кафедры ФАХ НИ ТПУ	Руководитель проекта	Реализация проекта, координация действий участников проекта	91
2	Гусар Анна Олеговна, магистрант кафедры ФАХ НИ ТПУ	Исполнитель по проекту	Выполнение основной и экспериментальной части по проекту	91
3	Министерство науки и образования РФ	Заказчик проекта	Формирует цели проекта	-
ИТОГО:				182

В ходе реализации научного проекта, помимо магистранта, задействован ряд специалистов:

– Руководитель проекта – отвечает за реализацию проекта в пределах заданных ограничений по ресурсам, координирует деятельность участников проекта. В большинстве случаев эту роль выполняет руководитель магистерской диссертации.

– Заказчик проекта – участник проекта, формирующий цели проекта, ограничения проекта по срокам и затратам (бюджету). Он осуществляет укрупненный анализ проектов по показателям сроков, освоению затрат и финансированию. В магистерских научных проектах присутствует Заказчик проекта в случае, если работа выполняется в рамках хоз. договора, по заказу предприятия, по гранту.

– Исполнитель по проекту – специалист, выполняющий отдельные работы по проекту. В случае, если магистерская работа является законченным научным исследованием – исполнителем проекта является магистрант. В случае, если магистерская работа является частью научного проекта, исполнителей может быть несколько.

### **Ограничения и допущения проекта.**

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а так же «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта (табл. 21)

Таблица 21 – Ограничения проекта

<b>Фактор</b>	<b>Ограничения/допущения</b>
<b>Бюджет проекта</b>	
Источник финансирования	Министерство науки и образования РФ
<b>Сроки проекта</b>	
Дата утверждения плана управления проектом	01.10.2015
Дата завершения проекта	01.06.2016

## **4.9 Планирование управления научно-техническим проектом**

#### 4.9.1 Организационная структура проекта

В практике используется несколько базовых вариантов организационных структур: функциональная, проектная, матричная.

Наиболее подходящей организационной структурой данной работы является проектная, представленная на рисунке 54.



Рисунок 54 – Организационная структура проекта

#### 4.9.2. Контрольные события проекта

В рамках данного раздела необходимо определить ключевые события проекта, определить их даты и результаты, которые должны быть получены по состоянию на эти даты. Эта информация представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Контрольные события проекта

№	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Обсуждение плана проекта	01.09.15	Утверждение участников исследования
2	Литературный анализ статей	14.10.15	Отчет по изученной литературе
3	Подготовка необходимых реактивов и оборудования	16.10.15	Товарные накладные, сертификаты качества на заказанные реактивы
4	Собеседование с руководителем обсуждения всей имеющей информации	16.10.15	Предварительные условия определения
5	Подбор рабочих условия для микроволнового синтеза олигомеров молочной кислоты	19.10.15-15.02.16	Отчет о проделанной работе

## Продолжение таблицы 22

5.1	Подбор температурных и мощностных зависимостей	17.12.15	Анализы в виде таблиц и кривых
5.2	Подбор оптимальных условий проведения синтеза олигомеров молочной кислоты	31.01.16	Анализы в виде таблиц, ИК и ЯМР-спектров
5.3	Подбор катализатор и сокатализаторов для синтеза олигомеров молочной кислоты	15.02.16	Анализы в виде таблиц, ИК, ЯМР-спектров, графиков
6	Обработка и обсуждение полученных результатов, корректировка	20.03.16	Отчет
7	Оформление отчетов, представление результатов на конференциях, подготовка к защите	31.05.16	Отчет, сертификаты из конференции
8	Защита магистерской диссертации	19.06.16	Диплом

### 4.9.3 План проекта

В рамках планирования научного проекта необходимо построить календарный график проекта (табл. 23).

Таблица 23– Календарный график проекта.

Код	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников
1	1.Обсуждение плана проекта	11	01.09.15	12.09.15	Гусар А.О., Губа Г.Я.
2	Литературный анализ статей	30	14.09.15	14.10.16	Гусар А.О.,
3	Подготовка необходимых реактивов и оборудования	2	15.10.15	16.10.15	Гусар А.О., Губа Г.Я.
4	Собеседование с руководителем, обсуждение всей имеющейся информации	1	16.10.15	16.10.15	Гусар А.О., Губа Г.Я.
5	Подбор оптимальных условий и изучение кинетики реакции дегидратации молочной кислоты	119	19.10.15	15.02.16	Гусар А.О., Губа Г.Я.
5.1	Изучение синтеза ОМК в присутствии катализаторов аминоксоединений	59	19.10.15	17.12.15	Гусар А.О.
5.2	Изучении кинетики реакций синтеза ОМК с различными катализаторами и сокатализаторами	44	18.12.15	31.01.16	Гусар А.О
5.3	Аналитические исследования полимеров ИК-спектроскопией, вискозиметр, ЯМР	16	01.02.16	15.02.16	Гусар А.О
6	Описание полученных результатов, корректировка	34	15.02.16	20.03.16	Гусар А.О., Губа Г.Я.



## Продолжение таблицы 23

7	Отчет по исследовательской работе	71	21.03.16	31.05.16	Гусар А.О
8	Защита магистерской диссертации	20	01.06.16	19.06.16	Гусар А.О
	<b>ИТОГО</b>	288			

Диаграмма Ганта – это тип столбчатых диаграмм(гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ (табл. 24).

Таблица 24 – Календарный план-график проведения НИОКР.

[illegible]

-  -магистрант
-  -руководитель

#### 4.10 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения. В процессе формирования бюджета, затраты группируются по статьям, представленным в таблице 25.

Таблица 25 – Сырье и материалы.

Наименование	Марка, ТУ, ГОСТ	Кол-во	Цена за ед., руб., с НДС	Сумма, руб.
Сырье и реагенты				
Молочная кислота		1 кг	900	900
Хлороформ	ГОСТ 20015-88	1 кг	144	144
Этилацетат	ГОСТ 8981-78	1 кг	400	400
$\alpha$ -аланин, $\beta$ -аланин	ГОСТ 21931-76.	1 кг	840	840
Бензиловый спирт	ГОСТ 1625-89	1 кг	150	150
Трет-бутиловый спирт		1 кг	250	250
Кальция гидроксид	ГОСТ 2263-79	1 кг	190	190
<b>Посуда химическая</b>				
Колба круглодонная 100 мл	ГОСТ 23932-90	3 шт	220	660
Насадка-переходник	ГОСТ 25336-82	2 шт	134	268
Прочее				
Средство, моющее д/посуды	Пемолукс	1 уп	50	50
Халат белый х/б	-	1 шт	650	650
Перчатки латексные	-	20 пар	22	440
Оформление документации				
Бумага для офисной техники	Svetocopy	1 уп	130	130
Ручка шариковая	Pilot	2 шт	30	60
Всего за материалы				5132
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)				257
Итого по статье С1.				5389

##### 4.10.1 Сырье и материалы

В эту статью включаются затраты на приобретение всех видов материалов, комплектующих изделий и полуфабрикатов, необходимых для выполнения работ по данной теме. Количество потребных материальных ценностей определяется по нормам расхода.

Также в данную статью расходов включили затраты на электроэнергию, согласно действующему тарифу (2,81 руб. за 1 кВт/ч).

А) Расход электроэнергии в час для масляного насоса составляет 1 кВт/ч

Длительность использования: 5 дней по 6 часов в среднем (полимеризация молочной кислоты)

$$E = 30 \text{ кВт.}$$

Б) Расход электроэнергии в час для микроволнового реактора составляет 0,9 кВт/ч

Длительность использования: 30 дней по 4 часов в среднем (полимеризация молочной кислоты)

$$E = 30 * 4 * 0,9 = 108 \text{ кВт}$$

В) Расход электроэнергии для колбонагревателя равен 0,45 кВт/ч

Длительность использования: 5 раз (для удаления воды из производных тетраола) \* 2 часа

$$E = 5 * 2 * 0,45 = 4,5 \text{ кВт}$$

Г) Расход электроэнергии для ИК-спектрометра равен 1,7 кВт/ч

Общая длительность использования составляет около 10 часов.

$$E = 10 * 1,7 = 17 \text{ кВт}$$

Д) Расход электроэнергии для персонального компьютера равен 0,16 кВт/ч

Длительность использования: 5 месяцев (компьютер работал в среднем 22 дня в месяц по 6 часов).

$$E = (5 \text{ мес.} * 22 \text{ дня} * 6 \text{ часов}) * 0,16 = 105,6 \text{ кВт.}$$

Е) Освещение (2 лампы по 100 Вт)

5 месяцев \* 22 дня \* 8 часов

$$E = (5 * 22 * 8) * 0,2 = 176 \text{ кВт}$$

Общая сумма затрат на электроэнергию составляет:

$$C_{\text{эл}} = (30 + 108 + 4,5 + 17 + 105,6 + 176) * 2,81 = 1239,49 \text{ руб.}$$

Итого расходы по материалам:



$$C_1 = C_m + C_{эл} = 5389 + 1239,49 = 6628,09 \text{ руб.}$$

#### **4.10.2 Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ**

В данную статью включают все затраты, связанные с приобретением специального оборудования (приборов, контрольно-измерительной аппаратуры, стендов, устройств и механизмов), необходимого для проведения работ по конкретной теме. Определение стоимости спецоборудования производится по действующим прейскурантам, а в ряде случаев по договорной цене.

Таблица 26 – Расчет затрат по статье «Спецоборудование для научных работ»

п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, тыс. руб.	Общая стоимость оборудования, тыс. руб.
1	DAEWOO ELECTRONICS KOR-6L15	1 шт.	4500	4500
2	Поляриметр AP-300	1 шт.	450000	450000
3	ИК спектрометр	1 шт.	559025	559025
<b>3</b>	<b>Итого</b>	<b>3 шт.</b>		<b>1013525</b>

Расчет амортизации по спецоборудованию:

$$A_{\text{п}} = 450000 / 10 = 45000 \text{ руб/год}$$

$$A_{\text{ИК}} = 559025 / 10 = 55902,5 \text{ руб/год}$$

ЯМР-спектры снимали на спектрометре, принадлежащем Центру коллективного пользования ТНЦ СО РАН (ТомЦКП СО РАН), который, следовательно, не состоит на балансе Политехнического Университета. Стоимость исследования одного образца = 50 руб. На исследование было представлено 10 образцов. Таким образом, затраты на ЯМР-спектроскопию составили  $10 \cdot 50 = 500$  руб.

Итоговые издержки на приобретение, амортизацию и использование спецоборудования в рамках исследовательского проекта составляют:

$$C_2 = 4500 + 45000 + 55902,5 + 500 = 105402,5 \text{ руб.}$$

### **Расчет основной заработной платы**

В работе над проектом принимало участие 2 человека: студент-магистрант и руководитель проекта.

Оплату труда студента-магистранта в форме стипендии рассчитывали за период с 01.2016 по 05.2016 год (работа над проектом) по установленной в учебном договоре ставке 8000 руб./месяц:  $5 \cdot 8000 = 40000$  руб.

Зарплата руководителя рассчитывалась за весь период работы над проектом (с января по май 2016 года).

Согласно числу трудодней и таблице окладов ППС и НС (приложение к приказу ректора ТПУ), а также с учетом должностей исполнителей и утвержденными для указанных должностей размерами оклада, оплата труда руководителя составила:

Руководитель проекта – 0,5 ставки доцента кафедры ФАХ, к.х.н

Оклад (1 месяц) = 20000 руб.

Зарплата за исчисленный период:  $20000 \text{ руб.} \cdot 5 \text{ мес.} = 100000 \text{ руб.}$

С учетом Районного коэффициента:  $100000 \cdot 1,3 = 130000 \text{ руб.}$

Сумма расходов по оплате труда сотрудников составила

$$130000 + 40000 = 170000 \text{ руб.}$$

Таблица 27 – Расчёт основной заработной платы с января по май

Исполнители	Зб, руб.	$k_p$	З <sub>мес</sub> , руб	З <sub>осн</sub> , руб.
Руководитель	20000	1,3	130000	100000
Магистрант			8000 <sub>стип.</sub>	40000

Социальный налог на сотрудников (за исключением магистранта) равен 30,5 % от сумм заработной платы:

$$130000 \cdot 0,305 = 39650 \text{ руб.}$$

Таблица 28 – Отчисления на социальные нужды

	Руководитель	Магистрант
Зарплата	130000	40000
Отчисления на соц. нужды	39650	

Общая сумма расходов по оплате труда составила:

$$C_3 = 130000 + 39650 + 40000 = 209650 \text{ руб.}$$

Таблица 29 – Бюджет научного исследования

№	Наименование	Сумма
1	Сырье, материалы и электроэнергия	
2	Оборудование	101965
3	Заработная плата	209650
Итого		

Итоговая сумма расходов по исследовательскому проекту выглядит следующим образом:

$$C_{\Sigma} = C_1 + C_2 + C_3 = 6628,09 + 101965 + 209650 = 318243,09 \text{ Руб.}$$

#### 4.11 Оценка ресурсоэффективности

Для оценки социальной эффективности научного проекта мы оценили предположительную степень влияния реализации проекта на различные критерии социальной эффективности.

Таблица 30 – Критерии социальной эффективности.

ДО	ПОСЛЕ
Затрудненность производства лекарственных препаратов пролонгированного действия. Необходимость применять препарат пациентом часто, что требует его большей внимательности и влечет возможность нарушения графика приема ЛС.	Возможность создания новых лекарственных препаратов пролонгированного действия, которые не могли использоваться при применении полимеров с использованием $\alpha$ -аланина в качестве катализатора. Отсутствие необходимости у пациента регулярно принимать ЛС.
Вредное воздействие следов катализатора на организм человека с применением препаратов на основе полимолочной кислоты	Отсутствие вредного влияния катализатора, благодаря возможности более тщательной очистки полимера

Также провели сравнительную оценку эффективности продуктов-разработок в сравнении с уже указанным аналогом (полимолочная кислота с использованием  $\alpha$ -аланина в качестве катализатора), таблица 18 и выявили

потенциальную конкурентоспособность наших разработок на рынке в будущем.

#### 4.11.1 Оценка сравнительной эффективности исследования

Таблица 31 – Группировка затрат по статьям аналогов разработки

Вариант исполнения аналога №	Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	Основная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Итого плановая себестоимость
1	1000	150000	350562	100000	701230
2	1000	170000	381631	120756	789314,3

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}} \quad (4.3)$$

где  $I_{\phi}^p$  - интегральный финансовый показатель разработки;

$\Phi_{pi}$  – стоимость i-го варианта исполнения;

$\Phi_{\max}$  – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное удешевление стоимости разработки в разы.

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a, \quad I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p, \quad (4.4)$$

где  $I_m$  – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов;

$a_i$  – весовой коэффициент i-го параметра;

$b_i^a, b_i^p$  – балльная оценка i-го параметра для аналога и разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

$n$  – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности рекомендуется проводить в форме таблицы, пример которой приведен ниже.

Таблица 32 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта.

Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
1. Способствует росту производительности труда пользователя	0,1	5	4	3
2. Удобство в эксплуатации (соответствует требованиям потребителей)	0,15	4	3	4
3. Помехоустойчивость	0,15	5	4	3
4. Энергосбережение	0,20	5	4	2
5. Надежность	0,25	5	5	5
6. Материалоемкость	0,15	1	2	3
ИТОГО	1	25	22	20

$$I_m^P = 5 \times 0,1 + 4 \times 0,15 + 5 \times 0,15 + 5 \times 0,20 + 5 \times 0,25 + 1 \times 0,15 = 4,25$$

$$I_1^A = 4 \times 0,1 + 3 \times 0,15 + 4 \times 0,15 + 4 \times 0,20 + 5 \times 0,25 + 2 \times 0,15 = 3,8$$

$$I_2^A = 3 \times 0,1 + 4 \times 0,15 + 3 \times 0,15 + 2 \times 0,20 + 5 \times 0,25 + 3 \times 0,15 = 3,45$$

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет судить о приемлемости существующего варианта решения поставленной в магистерской диссертации технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности.

## Список публикаций студента

1. Гусар А. О., Фомин В. Н. Получение шихты для твердофазного синтеза тройных оксидов соосаждением сукцинатов // Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015: тезисы докладов Международной научной конференции, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне, Иркутск, 18-22 Мая 2015. – Иркутск: ИрГУ, 2015 – С. 42-43.

2. Гусар А. О., Фомин В. Н. Совместное осаждение смеси сукцинатов для получения шихты // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XVI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 115-летию со дня рождения профессора Л.П. Кулёва: в 2 т., Томск, 25-29 Мая 2015. – Томск: ТПУ, 2015 – Т. 1 – С. 32-34.

3. Кабиева С. К., Федорченко В. И., Гусар А. О., Газалиев Т. Ж., Губа Г. Я., Бакибаев А. А. Полимеризация молочной кислоты в условиях микроволнового облучения // Интеграция науки, образования и производства - основа реализации Плана Нации (Сагиновские чтения №7): труды международной научно-практической конференции: в 5 т., Караганда, 10-11 Декабря 2015. - Караганда: КарГТУ, 2015 – Т. 5 – С. 295-297.

4. А.О. Гусар, Т.Ж. Газалиев, Г. Я. Губа, А.А. Бакибаев. Влияние мощности облучения на поликонденсацию молочной кислоты в условиях микроволнового синтеза // Перспективы развития фундаментальных наук [Электронный ресурс]: сборник трудов XIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Том 2. Химия. Россия, Томск, 26-29 апреля 2016 г.

5. А.О. Гусар, Р.Г. Лаврикова. Синтез олигомеров молочной кислоты в условиях микроволнового облучения // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XVII Международной научно-практической

конференции студентов и молодых ученых, 17-20 мая 2016. - Томск: ТПУ, 2015 – Т. 1 – С. 289-290.

6. Гусар А.О, Губа Г.Я. Джампеисов Д.К., Бакибаев А.А. Дегидратация/поликонденсация молочной кислоты в условиях микроволнового облучения. Тезисы докладов V Всероссийской научной молодежной школы-конференции, 15-20 мая, 2016, Омск / ИППУ СО РАН. – Омск: ИППУ СО РАН, 2016.–358-359 с.

7. G.Ya. Guba, E.I Smetanina, A.O. Gusar, I.R. Dolgov, A.A. Bakibaev. RADIATION EFFECT ON THE POWER POLYCONDENSATION OF LACTIC ACID UNDER MICROWAVE SYNTHESIS // XXII International Conference on Chemical Reactors (CHEMREACTOR-22) to be held on 19-23 September 2016 in London, UK.